UNIVERSITÉ DE PARIS - FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNEE 1966 N°

THÈSE 332

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Richard, Emile, Georges TAUB

Né le 12 Mars 1939 à AVIGNON (Vaucluse)

Présentée et soutenue publiquement le

ATROPHIE EPIDERMO-DERMIQUE GÉNÉRALISÉE AVEC ÉPIDERMOLYSE BULLEUSE

Président : Monsieur B. DUPERRAT (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI^e^
1966

UNIVERSITE DE PARIS - FACULTE DE MEDECINE

-:-:-

Année 1966 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Richard, Emile, Georges TAUB

Né le 12 mars 1939 à AVIGNON (Vaucluse)

-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-

ATROPHIE EPIDERMO-DERMIQUE GENERALISEE AVEC EPIDERMOLYSE BULLEUSE

-:-

Président : Monsieur B. DUPERRAT (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1966

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BINET (L), BULLIARD (H), CADENAT (F), CATHALA (J), CHABROL (E), CHAILLEY-BERT (P), DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LAROCHE (G), LAVIER (G), LELONG(M), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), PASTEUR VALLERY-RADOT (P), PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELEVRE (R), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON(L), VERNE (J).

DOYEN ..... M. BROUET (G.)

1er ASSESSEUR ..... M. BARGETON (D)
2e ASSESSEUR ..... M. CASTAIGNE (P)

I - PROFESSEURS

Iº- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN(J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Biophysique médicale	BUGNARD (L) DOGNON (A) DJOURNO (A)
Cancérologie medicale et sociale	N...
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	COURY (Ch)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT (L)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl) BRICAIRE (H)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	PARROT (J) BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)

	MM.
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J)
Thérapeutique	CONTE (M)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G)
Biochimie médicale	DESGREZ (P) / POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L) / GOUGEROT (L)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale(Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546821_0039

	MM.
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENEGRE (J)
Broussais	MILLIEZ (P)
Sainte-Anne	BOUDIN (G)
Cochin	BROUET (G)
Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Lariboisière	SEZE (S. de)
Pitié	DREYFUS (G)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médecine infantile et pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M)
FOCH (Suresnes)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET(G)
Clinique oto-rhino-laryngologique(Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent de Paul)	THIEFFRY (S)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale(Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale(Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P)
Séméiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R)

MM.

b) Professeurs à titre personnel

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A)
Maladies infectieuses	BASTIN (R)
Médecine	AZERAD (E) BOUR (H) LAMBLING (A) LHERMITTE (F) PEQUIGNOT (H) PERRAULT (M) SIGUIER (F) WORMS (R)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B)
Rhumatologie	DELBARRE (F)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie	CABROL (C) GOUINAUD (C) GILLOT (C) HUREAU (J)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P) pr.s.ch. ABELANET (R) CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch) m.conf. NEZELOFF (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E) VOURC'H (G)
Bactériologie	BARBIER (P) CHRISTOL (D) DAGUET (G) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	BAULIEU (Et) m.conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) pr.s.ch. CORNILLOT (P) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P) JEROME (H) KRUH (J) LEGRAND (J.Cl.) NORDMANN (J)

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.P.) BOIVIN (P) HARTMANN (L)
Carcinologie	BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Cardiologie	HATT (P.Y)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J) DUPERRAT (B) pr. HEWITT (J) TOURAINE (R)
Electro-Radiologie	HEITZ LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER(G)pr.s.ch. DAUSSET (J) DUHAMEL (G)
Histologie	COUJARD (R) pr.s.ch. DA LAGE MAROIS (M) RACADOT (J) pr.s.ch. SCHRAMM (B)
Hydrologie	BESANÇON (F) CORNET (A)
Hygiène	BLANCHER (G) CORRE-HURST (Mme L) ROUSSEL (A) SAPIN-JALOUSTRE (H)
Maladies infectieuses	DUPONT (V) LISSAC (J) RAPIN (M)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B) CROSNIER (J) RICHET (G) SEBAOUN (J)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A) FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A)

	MM.
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J) CATHALA (H) ESCOUROLLE (R) GAUTIER (J.Cl.) LAPRESLE (J) LEREBOULLET (J) PICHOT (P) TARDIEU (G)
Obstétrique	GRANJON (A) HERVET (E) Le LORIER (G) LEVY (J) LEWIN (D) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) TCHOBROUTSKY (Mme) THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B) BREGEAT (P) DUBOIS (A) FONTAINE (Mme M) SARAUX (H)
Orthopédie	DUPARC (J) MAURER (P) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J) PIALOUX (P) SERGENT (H)
Parasitologie	GOLVAN (Y) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J) BINET (J.P) BLONDEAU (Ph) CERBONNET (G) CHATELIN (C.L) DAUTRY (P) DEMIRLEAU DUBOST (Cl) FAUREL (J) FLABEAU (F) GALEY (J.J)

MM.

Pathologie chirurgicale

GARBAY (M)
GARNIER (H)
GAUDART-d'ALLAINES (Cl)
GERMAIN (A)
LATASTE (J)
LOYGUE (J)
MAILLARD (J.N)
MERCADIER (M)
NATALI (J)
PELLERIN (D)
PERROTIN (J)
PREMONT (M)
ROBERT (H)
THOMERET (G)
VAYSSE (J)

Pathologie expérimentale

BERTHAUX (P)
COTTENOT (F)
LOEPER (J)
MAURICE (J)
MIKOL (Cl.)
PAUPE (J.R.)

Pathologie médicale

ACAR (J)
AUQUIER (L)
AUSSANNAIRE (M)
BEAUMONT (J.L)
BERNIER (J.J)
BOUVIER (J)
BOUVRAIN (Y)
BRISSAUD (H)
BROCARD (H)
BUGE (A)
CANIVET (J)
CARLOTTI (J)
CATINAT (J)
CHRETIEN (J)
CLOAREC (M)
COBLENTZ (B)
CONTAMIN (F)
DEBRAY (J)
ETIENNE (J.P)
FREZAL (J)
FRITEL (D)
FUNCK-BRENTANO (J.L)
GRIVAUX (M)
HAZARD (J)
HENNEQUET (A)
HIMBERT (J)
HOUSSET (E)
LAGRUE (G)

	MM.
Pathologie médicale	LESOBRE (R) LEVEQUE (B) MACREZ (C) MOREAU (L) NENNA (A) NICK (J) POULET (J) ROYER (P) TCHERDAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph) TOURNEUR (R) VILLIAUMEY (J) WOLFROMM (R) pr.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D) ALISON (J) CANLORBE (P) GORIN (R) LAFOURCADE (J) LEPERCQ (G) LESTRADET (H) MALLET (R) MINKOWSKY (A) MOZZICONACCI (P) POLONOVSKI (C) REY (J) RIBIERRE (M) ROSSIER (A) VIALATTE (J) MANDE (R)
Pharmacologie	BOISSIER (J) LECHAT (P)
Physiologie	BARRES (G) DURAND (J) GIRARD (Fr) HUGELIN (A)pr.s.ch. LAURENT (D) SCHERRER (J) VASSEUR (B)
Physique médicale	CHANTEUR (J) COURSAGET (J) GREMY (F)pr.s.ch. MILHAUD (G) PAGES (J.Cl.) PELLERIN (P) ROUCAYROL (J.C)pr.s.ch. TUBIANA
Pneumo-phtisiologie	DECROIX (G) ISRAEL (L) RENAULT (P) SORS (Ch) MEYER

	MM.
Psychiatrie infantile	DENIKER (P) DUCHE (D) FLAVIGNY (H)
Radiologie médicale	DUBOST (J) LEFEBVRE (J) MICHEL (J.R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P)
Stomatologie	CAUHEPE (J) CERNEA (P) CHAPUT (Mme A) M. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R) GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P) FOUET (P) LABET (R) MARCHE (J)
Urologie	AUVERT (J) MOULONGUET (A)
Pathologie exotique	SCHNEIDER

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

Anatomie	DEBEYRE (J) pr. s.ch.
Clinique chirurgicale	VERNE (J.M.)pr. s.ch.
Clinique médicale	RAMBERT (P) pr. s.ch.
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MORIN (P) MAYER
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R) pr.s.ch.
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R) pr.s.ch.

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P)pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr.s.ch.

V - PROFESSEURS CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKY (E.)
LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J)
Conseiller administratif ..... Mlle CHAINTREUIL (G)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	.....	M. le Docteur HAHN (A)
Conservateurs	..... Melles	DUMAITRE (P) Le NOIR (G) QUIEVREUX (E)
Bibliothécaires		Mmes CONTET (J), FORGET (F), Mlles LAURENT (H), Dr SCHILLER

Par délibération en daté du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère, à mon Père

Auxquels je dois tout

En faible témoignage de reconnaissance
et de profonde affection

A ma Femme, à ma Fille, à mon Frère

A mes Beaux-Parents

A tous mes Amis

A Monsieur le Professeur B. DUPERRAT

Professeur de Clinique Dermatologique à la Faculté
de Médecine de Paris

Qui a bien voulu me faire
l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse

Qu'il trouve ici l'expression
de ma respectueuse reconnais-
sance

A mon Maître

Monsieur le Docteur R. ROLLIER

Qui m'a inspiré le sujet de
cette thèse, a bien voulu
me permettre d'utiliser
ses observations et m'a
conseillé tout au long de
l'élaboration de ce tra-
vail, en me témoignant une
grande bienveillance

En témoignage de ma profonde
et respectueuse gratitude

Aux Membres du Jury

En les remerciant

ATROPHIE EPIDERMO-DERMIQUE GENERALISEE

AVEC EPIDERMOLYSE BULLEUSE

-:-:-

INTRODUCTION

-:-

Nous nous proposons dans cet exposé de présenter sept observations réparties entre quatre fratries, n'ayant entre elles aucun lien de parenté, que nous avons pu recueillir dans le service de DERMATOLOGIE du Docteur R. ROLLIER, à l'hôpital AVERROES de CASABLANCA (Maroc).

Ces sept cas semblent former un syndrome qui nous paraît parfaitement défini cliniquement par :

1°- Une atrophie cutanée superficielle généralisée à l'ensemble des téguments, mais prédominant aux extrémités.

2°- Des manifestations bulleuses, plus marquées sur les régions découvertes,

Et, histologiquement, par l'absence pratiquement complète du réseau élastique des fibres superficielles, s'insérant ainsi dans le cadre des atrophies cutanées généralisées en hérédité récéssive.

Avant l'exposé de nos observations, il nous semble logique dans le cadre des maladies du tissu élastique d'origine dysembryoplasique, de revoir la clinique et l'histologie des divers syndromes nettement définis.

-:-

SOMMAIRE

-:-

1°- Revue des Atrophies et Poïkilodermies congénitales
2°- Le syndrome de Rothmund - Thomson
3°- La DYSKERATOSE CONGENITALE type Zinsser-Cole-Engman
4°- Les EPIDERMOLYSES BULLEUSES CONGENITALES
5°- Maladies dysmétaboliques protidiques congénitales à répercution cutanée : La maladie de Hartnup
6°- Le syndrome de Bloom
7°- Observations personnelles
8°- Résumé Clinique et Histologique des Observations
9°- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL
10°- CONCLUSION.

-:-

ATROPHODERMIES GENETIQUES

LOCALISEES ET GENERALISEES

-:-

Dans le cadre des Poïkilodermies et Atrophies congénitales, TOURAINE A. distingue deux groupes :

I - Les types précoces congénitaux ou infantiles
II - Les types tardifs de l'adolescent ou de l'adulte.

Nous ne ferons ici qu'une revue schématique des atrophies cutanées congénitales.

I - Types précoces congénitaux ou infantiles

Ce groupe le plus important réunit six variétés de dysplasies :

a) La PROGERIA de l'enfant (type Hutchinson - Gilford)
b) L'ACROGERIA (type Gottron)
c) Le syndrome de Rothmund - Thomson
d) La GERODERMIE génito-dystrophique de Rummo et Ferrannini
e) La DYSPLASIE CONGENITALE ECTODERMIQUE :
   - type Anhidrotique
   - type Hidrotique
f) La DYSKERATOSE CONGENITALE (type Zinsser Cole Engman)

II - Types tardifs de l'adolescent ou de l'adulte

a) La MYOTONIE dystrophique de Steinert
b) Le syndrome de Werner.

"De nombreuses formes cliniques, incomplètes ou au contraire plus extensives, des cas intermédiaires plus ou moins complexes assurent la transition entre ces divers types dont l'ensemble mérite d'être réuni sous la dénomination commune d'atrophies cutanées héréditaires avec sénescence prématurée" (TOURAINE A.).

D'une manière plus analytique, BAZEX et DUPRE, schématisent ce vaste groupe de la façon suivante :

1°- Atrophie seule (précoce)

- Généralisée, avec sénescence générale :
  . La PROGERIA (type Hutchinson-Gilford)
- Localisée aux extrémités et sans sénescence générale :
  . L'ACROGERIA (type Gottron)

2°- Atrophie avec état Poïkilodermique (précoce) avec ou sans cataracte
  . Le syndrome de Rothmund - Thomson

3°- Atrophie avec état Poïkilodermique et cataracte (tardif)

- Avec état sclérodermique important et sans myotonie :
  . Le syndrome de Werner

- Avec état sclérodermique inconstant et myotonie
  . Dystrophie myotonique de Steinert.

4°- Atrophie avec hypotrichose dominante, troubles unguéaux et dentaires (précoce)

- Avec anhidrose :
  . Dysplasie ectodermique anhidrotique

- Sans anhidrose :
  . Dysplasie ectodermique hidrotique.

5°- Atrophie avec excès de revêtement cutané et sénescence généralisée (précoce)

GERODERMIE génito-dystrophique de Rummo et Ferrannini (gérodermie infantile de Variot et Cailliau, ou encore géromorphisme cutané de Sauques et Charcot).

-:-

LE SYNDROME DE ROTHMUND-THOMSON

-:-

HISTORIQUE

En 1868, August ROTHMUND, dans les "Archiv für Dermatologie" décrit sous le titre "Cataracte en association avec une dégénérescence particulière de la peau" une nouvelle entité clinique dont il avait réuni huit cas.

Le premier malade vu par ROTHMUND était un enfant de cinq ans présentant une marmorisation particulière de la peau ainsi qu'une cataracte qui, d'abord unilatérale, se bilatéralisa en quelques semaines. Cet enfant habitait une vallée isolée des Alpes Bavaroises, "La petite Walsertal".

ROTHMUND intrigué par le fait que les parents du malade lui signalèrent la présence dans cette région d'autres enfants présentant les mêmes lésions cutanées et oculaires, se rendit sur les lieux. Il visita trois villages, Ritzendorf, Hirchek et Mittelberg, groupant environ 1500 habitants.

Il réunit ainsi huit enfants malades, répartis dans trois familles. Parmi ces huit cas, cinq d'entre eux présentaient le tableau complet : cataracte bilatérale et modifications cutanées ; chez les trois autres la cataracte manquait. Alors que les enfants étaient indemnes à la naissance, vers l'âge de trois mois environ apparaissaient les troubles cutanés, débutant par la face. La cataracte un peu plus tardive, en moyenne vers l'âge de quatre ans, bilatérale, s'installait rapidement.

En 1900, TERRIEN et PRELAT, décrivent un cas semblable, le premier cas français.

Trente six ans après ROTHMUND, en 1904, Otto WERNER dans sa thèse décrit quatre cas familiaux d'une affection caractérisée par des désordres cutanés du type sclérodermie et une cataracte bilatérale, le tout survenant entre la 15e et 30e année.

En 1923, THOMSON décrit le cas de deux soeurs présentant le même aspect cutané débutant dans la première enfance, mais il n'y a pas de cataracte. Il publie ces observations sous le titre "A hitherto undescribed familial disease". Il acceptera ce cadre clinique comme une nouvelle maladie, "La poïkilodermie congénitale" quand en 1936 il publiera un cas identique.

Puis se succèdent de nouveaux cas de syndrome de Rothmund, typiques avec :

- BLOCH en 1926
- LUTZ et SIEGRIST en 1928
- BLOCH et STAUFFER en 1929
- SCHNYDER en 1934
- SEEFELDER en 1935. La même année CARLTON, mentionne déjà la ressemblance entre les lésions cutanées du syndrome de Rothmund et celles de la Poïkilodermie congénitale de Thomson.
- Toujours en 1935, deux autres cas sont publiés par SHYDER d'abord, DOWLING ensuite.
- JAICKLY en 1939
- HAILEY, COLE en 1941
- COLE, GIFFEN, SIMMONDS et STROND en 1945. Cette année là, TANNHAUSER, de Boston, après une revue complète de la littérature mondiale délimite définitivement le syndrome de Rothmund et le syndrome de Werner, comme deux cadres nosologiques distincts, en soulignant leur parenté étroite comme dermatoses dysplasiques hérédo-familiales.

- ROOK en 1949, ainsi que MAEDER ; puis la thèse de TCHAO nous apporte le deuxième cas français (ce cas faisant l'objet d'une publication de DEGOS et TCHAO la même année).

- HALLMAN en 1951
- BRAIN - WILSON en 1952
- SEXTON en 1954, décrit six cas de syndrome de Thomson, et souligne aussi la ressemblance, tout au moins pour deux d'entre eux, avec le syndrome de Rothmund.

- GONZALES et OCHOA au Mexique, en 1955 publient deux nouveaux cas de syndrome de Rothmund.

- En 1957, TAYLOR, passant en revue les 46 cas de la littérature mondiale décrits sous le nom de syndrome de Rothmund ou syndrome de Thomson, affirme que les deux affections sont en réalité des manifestations plus ou moins complètes de la même maladie : "La Poïkilodermie congénitale de Thomson ne serait qu'une forme mineure et incomplète du syndrome de Rothmund". C'est à la même conclusion qu'aboutit la thèse de LANGLET, de Lyon, la même année. La différence essentielle tenant en la

présence ou non de cataracte.

- En 1961 VILANOVA X. présente un nouveau cas, et fait le bilan de la symptomatologie clinique du syndrome de Rothmund-Thomson tel qu'on le conçoit depuis l'étude de TAYLOR.

°.°

ETUDE CLINIQUE

Tel qu'on le comprend aujourd'hui le syndrome de Rothmund-Thomson ne représente pas seulement la concomitance d'affections cutanées et oculaires, mais il constitue une maladie générale qui peut donner lieu à de multiples manifestations de divers systèmes, les plus marquantes desquelles étant les suivantes :

I°- LES TROUBLES CUTANES

Constants dans tous les cas (cent pour cent) ils apparaissent généralement dans l'enfance entre l'âge de trois jours et dix-huit mois.

a) La phase de début se manifeste par des placards érythémateux assez bien circonscrits, ressemblant à des brûlures solaires ou à un érysipèle ou encore en forme d'érythème réticulé prédominant à la partie centrale du visage, pour essaimer bientôt au niveau des oreilles (helix), du menton et à distance aux extrémités supérieures (surtout mains et faces d'extension des avant-bras), aux membres inférieurs notamment sur les faces d'extension, ou autres régions du corps. Cet érythème n'est pas prurigineux, sans phénomène desquamatif net ; il s'accompagne assez souvent d'une infiltration discrète des téguments sous-jacents donnant à la peau un aspect luisant et tendu.

Ce stade est de courte durée, bientôt les lésions s'organisent pour aboutir à leur aspect définitif : zones poïkilodermiques avec atrophie (réticulaire, linéaire ou ponctuée), télangiectasies, troubles de la pigmentation : achromie ou hyperchromie, réticulée ou maculeuse.

On a noté parfois la possibilité d'association avec une tuméfaction et cyanose des mains ; en même temps peut se développer une kératose des parties découvertes et il a été décrit des lésions hyperkératosiques et verruqueuses des mains, pieds, poignets et chevilles (DOMLI, ROOK et WHIMSTER). Chez deux ma-

lades (l'un de SEXTON, l'autre de ROOK) apparition de carcinomes. Association à une épidermolyse bulleuse (KINDLER).

b) Evolution

Une fois constituées ces lésions restent identiques à elles-mêmes, quiescentes indéfiniment sans poussées successives ni tendance à l'extension. C'est cette stabilité des lésions une fois constituées qui donne au syndrome de Rothmund-Thomson une individualité propre par rapport aux autres types de poïkilodermies.

2°- PREDOMINANCE DU SEXE FEMININ

Dans plus de trois quart des cas.

3°- HEREDITE FAMILIALE

Selon TAYLOR, 72 p.cent des cas publiés étaient soit des enfants de mariages consanguins, ou étaient frères, ou étaient dans des situations à peu près voisines. Cette notion faisant évoquer une affection génitale transmise sous forme récessive.

4°- PETITE TAILLE

Toujours selon TAYLOR, 54 p.cent des malades sont de petite taille, avec dans 39 p.cent des cas, des altérations diverses du squelette, quelques unes frustes, d'autres sévères :

- Microcéphalie,
- Front olympien, nez en forme de "selle", visage triangulaire (réalisant une pseudo-hydrocéphalie)
- Asymétrie et différence de longueur et de volume des extrémités (cas de LIEBERMAN et HARLEY)
- Extrémités courtes, déformations des mains, syndactylies (cas de COLE, cas de MARCHIONINI)
- Subluxations, absence de métacarpiens, os rudimentaires,
- Rotules bifides, anomalies des épiphyses, sclérose osseuse, os déformés semblables à ceux du rachitisme et de la chondrodystrophie.

5°- ANNEXES

Elles sont touchées dans 50 p.cent des cas. Absence ou rareté des sourcils ou des cils. Chez la plupart des malades, alopécie partielle ou chute des cheveux et des poils sexuels secondaires ; alopécie totale rare.

En règle, disparition du revêtement pileux des régions atteintes par l'éruption cutanée.

Les glandes sudoripares peuvent aussi être touchées. Les ongles bien que normaux dans la majeure partie des cas peuvent présenter (24 p.cent des cas) des dystrophies (épaississement, atrophie), des sillons, des fissures.

6°- YEUX

Dans plus de 50 p.cent des cas publiés,

a) Cataracte :

- précoce, elle s'établit entre l'âge de trois et six ans,
- d'évolution rapide, elle se développe en quelques semaines, unilatérale au début, atteignant l'autre oeil très vite.
- TAYLOR remarque qu'il est intéressant de noter que dans la plupart des cas où cette cataracte existe, les malades sont issus de mariages consanguins. La plupart des cas sporadiques n'ayant pas de cataracte.
- Type : opacification partant des couches superficielles, envahissant rapidement le noyau central et la totalité du cristallin donnant à cette cataracte juvénile son caractère endocrinien.

b) Autres anomalies oculaires

- chez certains malades, photophobie et larmoiement lors de l'exposition à la lumière (cas de ROOK et WHIMSTER) ; chez d'autres existence d'un coloboma ; strabisme (cas de COLE).

7°- SENSIBILITE A LA LUMIERE

- L'épreuve aux U.V. est positive dans 35 p.cent des cas bien que dans beaucoup de publications ce fait ne soit pas noté.

L'exposition au soleil donnait lieu à l'apparition de bulles dans un cas de ROOK, un de WHITTLE, un de SEXTON, un de FELDREICH. Le malade de SIEGRIST avait peur du soleil ; chez un malade de DOWLING, l'irradiation solaire donnait lieu à une éruption maculo-papuleuse.

8°- TROUBLES ENDOCRINIENS

Hypogonadisme flagrant dans 11 cas, notamment dans celui de BLOCH qui publia son observation sous le titre : "Dyshormonal dermatose".

Chez la femme : installation tardive de la menstruation, aménorrhée, agénésie de l'utérus et des ovaires.
Chez l'homme : absence de migration testiculaire, constitution eunuchoïde.

9°- DEFICIT INTELLECTUEL

Possible mais exceptionnel (cas de COLE). L'intelligence est pratiquement toujours normale.

10°- DENTITION DEFECTUEUSE

On peut noter des troubles divers, microdontie, malformations, sortie anormale, caries ou encore chute précoce, dans 15 p.cent des cas selon TAYLOR.

11°- Aucune recherche de laboratoire n'a donné de résultat positif.

°°°

PRONOSTIC - EVOLUTION

- Au point de vue cutané, nous l'avons vu, stabilité remarquable des lésions une fois constituées. Aucune gène, seul existe le préjudice esthétique.

- Au point de vue oculaire, la cataracte, une fois opérée et l'aphakie post-opératoire corrigée, n'est plus un handicap pour ces enfants.

- Au point de vue endocrinien, les femmes resteront stériles, tandis que les hommes seront génés par l'hypofonctionnement génital.

- Au point de vue vital, aucun signe de gravité, longévité normale.

°°°

HISTOPATHOLOGIE

- VILANOVA en fait le bilan, après avoir rappelé qu'il n'y a pas de lésions spécifiques :

"Première enfance : Epiderme acanthosique et irrégulier avec hyperkératose peu marquée. Oedème des cellules de la couche basale du derme papillaire ; dilatation capillaire en règle générale, avec rares infiltrats cellulaires.
Seconde enfance : L'épiderme s'est atrophié avec hyperkératose compacte par places ; on observe un aplatissement des papilles. Dilatation vasculaire sans infiltrats péri vasculaire. Pigmentation irrégulière et accumulation de chromatophores. Irrégularité et dépelotonnement des fibres élastiques, très diminuées ou absentes du derme papillaire.
ROOK et WHIMSTER ont décrit une altération Bowenoïde de l'épiderme, avec irrégularité des mailles nucléaires, gigantisme cellulaire et "cumping" nucléaire".

-:-

LA DYSKERATOSE CONGENITALE

(Type Zinsser - Cole - Engman)

-:-

Cette affection présente un certain nombre de caractères qui lui confèrent une autonomie certaine dans le groupe des génodermatoses. La première description a été faite par ZINSSER en 1906.

On entend sous le nom de "Dyskératose congénitale" type Zinsser - Cole - Engman, ou sous celui de "Dyskératose congénitale avec pigmentation, dystrophies unguéales et leucoplasie buccale" (GARB), une affection rare dont on compte une quinzaine de cas publiés, qui concernent toujours des garçons, et dont la transmission se fait sur le mode de l'hérédité récessive.

BAZEX et DUPRE ont publié en 1957, le premier cas français.

I - Symptomatologie CLINIQUE

Age de début des lésions : entre cinq et dix ans.

Au bout d'un certain temps d'évolution, on retrouve dans tous les cas un trépied symptomatique constant associant : leucoplasie buccale, dystrophie unguéale, et pigmentation cutanée d'un type particulier.

1°- La LEUCOPLASIE BUCCALE

Elle est constante ; prend l'aspect de tâches blanchâtres ou opalines occupant tout ou partie de la muqueuse buccale. Son potentiel d'évolutivité vers la malignité fait toute la gravité de la maladie.

2°- La DYSTROPHIE UNGUÉALE

Constante elle aussi, c'est le deuxième signe cardinal de l'affection (dans un seul cas, celui de COSTELLO, elle est minime). C'est une onychose atrophique aboutissant le plus sou-

vent à l'anonychie.

3°- La PIGMENTATION CUTANEE

Elle est diffuse, tirant sur le gris, "métallique, d'un gris bleu - pourpre" (ENGMAN).

Tous les auteurs ont souligné son aspect non homogène : " à l'examen à la loupe on remarque qu'elle se distribue d'une façon réticulaire particulière ... toute la pigmentation de la peau est composée d'une multitude de petites tâches blanches entourées de pigment". (ENGMAN) : "pigmentation diffuse avec dépigmentation en moucheture" (KOSZEWSKI) ; BAZEX et DUPRE : "Elle correspond à l'état poïkilodermique de Le Coulant. C'est un état réticulé très délicat, fait de fines traînées à la fois érythémateuses pigmentaires et télangiectasiques enserrant dans leurs mailles des surfaces de peau normale paraissant leucodermiques par rapport au réseau ... plusieurs auteurs la comparent à celle de la maladie de Pick Herxeimer".

A ce trépied symptomatique peuvent s'ajouter selon les observations des signes variés tels que :

a) Sur le plan cutanéo-muqueux

. Hyperhidrose pratiquement constante
- Troubles vaso-moteurs
- Lésions bulleuses de la peau et des muqueuses
- Kératoses (visage, membres, régions palmo-plantaires
- Des plages atrophiques leucodermiques (cas de ENGMAN).

b) Divers troubles pluri-orificiels

- Perlèche
- Lésions ano-rectales : sténose anale, adénocarcinome
- Sténoses uréthrales
- Atrésie du canal auditif externe, lésions du tympan
- Obstruction des orifices lacrymaux
- Blépharite avec ectropion.

c) Troubles des Phanéres

- Les cheveux sont le plus souvent normaux. Le cas de GARB présentait cependant une alopécie totale diffuse.
- Anomalies dentaires (caries, pyorrhée, mauvaise implantation, malformations).

d) Troubles hématologiques

- Anémie très fréquemment retrouvée (sept cas)
- Splénomégalie (cas de COLE, cas de GARB)
- Myélose aplasique (cas de BAZEX et DUPRE)

e) Troubles généraux

- Hypogénitalisme
- Hypoadrénalisme (GARB)
- Diverticules oesophagiens (GARB)

f) Développement psycho-somatique

- Le plus souvent normal
- Troubles osseux : ostéoporose des cuboïdes (COSTELLO)
  selle turcique trop petite.

Le PRONOSTIC de la maladie est assombri par deux dangers redoutables :

1°- A l'anémie fréquente, peut succéder un tableau de myélose aplasique à forme hémorragique.

2°- Tendance évolutive vers la malignité : greffe d'un épithélioma spino-cellulaire sur la leucoplasie buccale, ou anale ou sur la peau (cas de GARB, de COLE, de COSTELLO).

Les explorations biologiques n'apportent aucun argument d'orientation diagnostique, notamment il n'y a pas d'hyperaminoacidurie.

Au point de vue HISTOLOGIQUE, on note dans la plupart des cas :

. Un épithélium très aminci et sans papilles,
. Une hyperkératose orthokératosique ; les cônes cornés sont fréquents,
. Un pigment non ferrique existe dans la couche basale, et dans le derme superficiel, où il siège en amas irréguliers,
. BAZEX et DUPRE insistent sur l'importance de l'hypervascularisation,
. Un infiltrat dermique variable,
. Les fibres de collagène sont :
  - soit normales,
  - soit en dégénérescence hyaline (COLE)
  - soit hypertrophiées (ENGMAN)
. Les fibres élastiques sont :
  - le plus souvent normales (ENGMAN, BAZEX et DUPRE)

- ou absente de la jonction dermo-épidermique.

La DYSKERATOSE CONGENITALE entre dans le cadre de la POLYKERATOSE de A. TOURAINE.

-:-

LES EPIDERMOLYSES BULLEUSES CONGENITALES

-:-

Ce sont des affections bulleuses apparaissant dans la première enfance, de caractère familial (80 p.cent des cas) et de transmission soit en dominance, soit en récéssivité. En 1942, A. TOURAINE après une patiente étude portant sur 1.181 observations, propose la classification suivante :

1°- L'Epidermolyse bulleuse simple, en hérédité dominante

2°- Les Epidermolyses bulleuses dystrophiques, comprenant :
   a) l'E.B.C. hyperplasique en hérédité dominante
   b) L'E.B.C. polydysplasique en hérédité récéssive.

°°°

ETUDE CLINIQUE

I - L'EPIDERMOLYSE BULLEUSE SIMPLE ou BENIGNE

(pemphigus héréditaire traumatique simple de Brocq)

C'est une "tendance congénitale à la formation de bulles" sans autres anomalies. Elle se manifeste précocement avant un an (quelques cas d'apparition à la puberté et même à l'âge adulte) touchant dans 60 p.cent des cas des enfants du sexe masculin.

Les bulles sont toujours post-traumatiques, mais la cause provocante peut être très mineure (simple frottement des vêtements dans le cas de LEONI). Leur siège électif se fait en deux points : paumes des mains et plantes des pieds, mais la présence des bulles en d'autres points exposés aux frottements n'est pas exceptionnelle. Ces bulles sont de taille variable, bien tendues. Elles crèvent, se dessèchent et guérissent en quelques jour sans jamais laisser de cicatrices.

- Localisation buccale exceptionnelle (2 p.cent des cas)
- Signes négatifs importants : le signe de Nikolsky fait pratiquement toujours défaut et absence de kystes miliaires.

Par ailleurs, l'état général des malades reste bon, leur développement psycho-staturo-pondéral est normal. Pas de troubles des phanéres, ni malformations associées.

PRONOSTIC : Il ne met absolument pas la vie du malade en danger, la seule complication tient au risque de surinfection des bulles.

EVOLUTION : Le plus souvent illimitée, avec fréquentes poussées estivales favorisées par la chaleur, la transpiration. On note quelques fois une atténuation à la puberté. (De rares cas de guérison complète ont cependant été observés).

Formes CLINIQUES :

Forme d'apparition tardive : Forme des "conscrits" (maladie de Weber-Cockayne)

Peut-être existe-t-il des formes "discrètes" se manifestant par l'éclosion de quelques bulles à la saison chaude. La question d'un terrain épidermolytique reste posée? (B. DUPERRAT)

HISTOLOGIE :

Présence de bulle superficielle, sous cornéenne, sans altération du tissu élastique (cependant au niveau des bulles on a récemment décrit des modifications des fibres élastiques). Absence de kystes miliaires.

II - Les EPIDERMOLYSES BULLEUSES DYSTROPHIQUES

A - L'E.B.C. HYPERPLASIQUE : (Pemphigus congénital à kystes épidermiques de Brock)

Moins fréquente que la précédente forme, la maladie débute en moyenne un peu plus tardivement. On retrouve des bulles dont l'origine traumatique est précise, mais dans cette forme, beaucoup sont d'apparition spontanée, de sorte qu'on peut les retrouver en n'importe quel point des téguments. S'il existe les mêmes bulles superficielles qui ne laisseront pas de cicatrices, d'autres bulles plus profondes en laisseront de définitives. On note constamment en périphérie ou à la surface de ces cicatrices de petits kystes épidermiques semblables à des grains de milium. Ces kystes miliaires se développent également

au niveau du dos des mains, des doigts, des poignets, des pieds.

Par confluence de ces cicatrices post-bulleuses ou spontanément, sans cause locale il existe souvent des "nappes ou tâches atrophiques" frippées comme du papier à cigarettes froissé, d'aspect "pelure d'oignon", rosées ou blanchâtres, localisées en particulier au niveau des coudes et des genoux.

- L'hyperidrose est presque constante.
- Stature, développement sont normaux, comme est normale la résistance aux infections.
- On constate dans la majorité des cas la coexistence de Malformations Hyperplasiques (TOURAINE) : Ichtyose, hyperkératose, kératose leucoplasiforme des muqueuses, pachyonychies, onychogryphose.
- Les muqueuses (buccale, vaginale) sont touchées dans 20 p. cent des cas.

EVOLUTION : Ces troubles ont tendance à s'aggraver pendant la saison chaude. Ils demeurent quoiqu'il en soit toute la vie. L'hérédité se fait en dominance régulière.

B - L'E.B.C. POLYDYSTROPHIQUE :

C'est la forme la plus grave, mais heureusement la moins fréquente.

Ici, les bulles très précoces, apparaissant avant un an, de façon provoquée comme spontanée, sont nombreuses, généralisées (même sur le cuir chevelu), profondes, mutilantes, volumineuses, séro-hémorragiques.

L'atteinte des muqueuses aéro-digestives est extrêmement fréquente, ainsi que les localisations oculaires et génitales. Ces bulles sont suivies de séquelles atropho-cicatricielles déprimées, leuco-mélanodermiques, ou encore, d'adhérences, de sténoses (larynx, trachée).

On retrouve constamment mais de manière encore plus étendue les plages atrophiques et les kystes miliaires. Le signe de Nikolsky est pratiquement constant.

Les anomalies associées sont essentiellement des Hypoplasies :

- peau mince,
- ongles atrophiés, membraneux ou absents,
- doigts atrophiés (résorptions osseuses phalangiennes)
- syndactylies,

- hypotrichose,
- altérations dentaires fréquentes.

Ces malades sont chétifs, débiles, peu résistants aux infections. Les troubles psychiques (comitialité, débilité mentale) sont connus depuis longtemps. Au point de vue électro-encéphalographique, les études récentes de WATRIN, KISSEL, et BEUREY ont montré que non seulement les tracés étaient altérés chez les malades atteints d'épidermolyse bulleuse polydystrophique mais que l'on retrouve ces mêmes anomalies du tracé chez des sujets de la même fratrie indemnes sur le plan cutané. Ces faits ont permis de considérer les épidermolyses bulleuses polydystrophiques comme des dysembryoplasies complexes neuro-ectodermiques (Congrès de Nancy 1953).

FORMES CLINIQUES :

Nous ne ferons que les citer :
- Forme léthale
- Forme maculeuse de Mendes da Costa
- Forme végétative de Nicolas Moutot et Charlet
- Forme albo-papuloïde de Pasini.

HISTOLOGIE des E.B.C. DYSTROPHIQUES :

- Bulles profondes sous épidermiques,
- Présence de kystes miliaires,
- L'état du tissu élastique est très discuté, s'il est incontestablement altéré (fibres élastiques fragmentées, rares, ou absentes) au niveau des bulles, il semble bien, que dans la majorité des cas, il le soit aussi en peau saine.

Van der MEIREN, ACHTEN et LEDOUX CORBUSIER ont signalé comme "caractère vraiment spécifique" de l'affection, une disparition du squelette réticulinique de la jonction dermo-épidermique, et un effilochage particulier de la membrane basale. Cette disparition du réseau réticulinique se prolongeant même en tissu sain.

-:-

LA MALADIE DE HARTNUP

-:-

HISTORIQUE

La première description de la maladie fut faite en 1956 par BARON D.N., DENT C.E. et Coll. sous le titre "Erythème pellagroïde, héréditaire avec ataxie cérebelleuse transitoire, amino-acidurie rénale et autres anomalies biochimiques". Ils résumaient ainsi les principaux signes de la maladie qui, depuis porte le nom de la première famille qui en fût atteinte.

Antérieurement, en 1955, HERSOV L.A. et en 1956 HICKISH G.W. publiaient deux cas de pellagre, qui, après la publication de BARON et DENT s'avérèrent deux cas authentiques de maladie de Hartnup.

Depuis d'autres cas ont été publiés :

1957 JONXIS J.H.P.
ALBERS F.H. et WADMAN S.K.

1958 WEYERS H. et BICKEL H.
HENDERSON W.

1960 HERSOV L.A. et RODNIGHT (3 cas)
JEPSON J.B. et SPIRO M.J.

1962 BORRIE P.F.

1963 HALVORSEN K. et HALVORSEN S.

Soit un total de 16 cas dans la littérature mondiale.

o°o

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

Les premiers symptômes ont été, selon les cas, observés entre l'âge de 3 mois et l'âge de 11 ans. La symptomatologie de la maladie de Hartnup varie quelque peu, mais l'on retrouve

pratiquement toujours les mêmes symptômes.

Passant en revue tous les cas publiés dans la littérature mondiale HALVORSEN K. et HALVORSEN S. en établissent la fréquence.

A/ Sur le PLAN CLINIQUE :

1°- L'éruption pellagroïde est constante (100 p.cent des cas)

- L'aspect cutané rappelant la pellagre (peau sèche desquamante, hyperkératosique et pigmentée) affecte les surfaces exposées à la lumière. La sensibilité à la lumière est très fréquente, on note d'ailleurs, une nette recrudescence des lésions au cours des mois d'été, alors qu'elles s'atténuent lorsque cesse l'exposition au soleil.

Dans la plupart des cas l'éruption précède les autres symptômes.

- On a noté quelques fois la présence de perlèche, glossite.

Viennent ensuite dans l'ordre de fréquence,

2°- Les Troubles Neurologiques :

Parmi ceux-ci,

a) L'ataxie cérébelleuse (11 cas sur 16)

- symptôme troublant
- atteignant les quatre membres,
- présente pendant les poussées de la maladie, elle apparaît par intermittence accompagnant généralement, mais non constamment une poussée éruptive, et disparaissant ensuite plus ou moins complètement.

Sa pathogénie est mystérieuse. L'hypothèse suggérant que les acides indoliques par une éventuelle action toxique puissent être incriminés ne semble pas probable (JEPSON et SPIRO). En effet, pour une même anomalie dans l'excrétion des indols certains malades présentent une ataxie, d'autres non.

- On peut noter aussi :

- Des vertiges, de la diplopie, un ptosis des troubles de la coordination ; photophobie. De même qu'un Nystagmus (6 cas sur 16) (la maladie de BARON et DENT présentait un nystagmus dans toutes les directions), ainsi qu'une hyper-réflexie tendineuse (8 cas sur 16) peuvent être retrouvés, même en dehors des poussées de la maladie.

3°- Episodes d'ASTHENIE intense :

Chez neuf malades, des épisodes transitoires de plus ou

moins longue durée, d'asthénie intense, sont signalés. La pathogénie en demeure mystérieuse, cependant, HALVORSEN K. et HALVORSEN S. proposent l'hypothèse suivante :

"... l'acide Nicotinique et l'amide Nicotinique entrent dans la composition de Co-enzymes jouant un rôle dans la glycolyse. Les malades présentant une pellagre sont facilement sujets à des troubles hypoglycémiques (NELSON W.E.). Le métabolisme devrait être exploré pendant les poussées de la maladie, l'hypoglycémie pouvant être un facteur de la pathogénie de ces attaques de fatigue inexpliquées".

4°- Accès de DOULEURS aiguës de localisation variable :

(50 p.cent des cas) au niveau du dos, de la poitrine, des jambes, de la nuque, dont l'étiologie est également inconnue.

5°- TROUBLES PSYCHIQUES : (50 p.cent des cas)

On signale notamment l'instabilité caractérielle des malades accés de pleurs, ou de méchanceté ; timidité, anxiété, nervosité, irritabilité. Dans trois cas, durant les périodes aiguës de la maladie on a pu noter au contraire de l'apathie, des accès de dépression, des hallucinations, des troubles confusionnels, ou même une tendance à la dépersonalisation. Généralement, comme le signale HALVORSEN K. et S. un traitement par la Nicotinamide a un effet favorable sur ces troubles. HERSOV et RODNIGHT pensent que ces symptômes psychiatriques ne sont pas spécifiques de la maladie de Hartnup, car ils rappellent que des troubles semblables peuvent accompagner certains syndromes infectieux ou toxique de l'enfance. Il en est de même pour la dépersonnalisation qui a été décrite par MAYER-GROSS (1935) chez des sujets normaux en état de fatigue.

RETARD MENTAL

Très net dans six cas, notamment ALBERS et WADMAN signalent chez leur malade, une démence progressive.

Au point de vue électroencéphalogramme, on signale de légères anomalies chez cinq malades (cas de RODNIGHT et HERSOV, cas de ALBERS et WADMAN). Dans le cas de HALVORSEN, l'E.E.G. met en évidence une "dysrythmie généralisée transitoire".

6°- TRANSMISSION HEREDITAIRE

C'est une affection familiale.

Sur 16 cas connus 10 appartiennent à 4 familles (BARON, DENT et coll., HERSOV et RODGNIHT, WEYERS et BICKEL, HALVORSON K. et HALVORSEN S.).

La plupart des auteurs s'accordent pour penser, devant l'atteinte élective des membres d'une même fratrie, la fréquence de la

consanguinité et l'existence de la maladie dans les deux sexes (six garçons, dix filles) qu'il s'agit d'une maladie causée par un gêne récéssif rare pour lequel les malades sont homozygotes (hypothèse formulée par BARON, DENT et coll. déjà lors de la première description faite de la maladie).

B/ Sur le plan des EXPLORATIONS BIOLOGIQUES :

Le taux des acides aminés urinaires montre dans tous les cas (cent pour cent) une

HYPERAMINOACIDURIE :

- permanente,
- atteignant les chiffres deux à huit fois supérieurs à la normale ;
- d'origine rénale (le taux des amino-acides plasmatiques étant normal, ou un peu diminué, EVERED D.F.), par trouble de la réabsorption tubulaire. Aucune autre anomalie rénale n'a été retrouvée.

La CHROMATOGRAPHIE des acides aminés urinaires montre :

1) une excrétion très augmentée de : Alanine, Asparagine, Glutamine, Histidine, Isoleucine, leucine, phénylalanine, sérine, tyrosine, tryptophane, valine.

- Les taux de cystine, lysine, glycine ne sont généralement que peu augmentés.

- L'arginine, la méthionine, la proline, l'hydroxyproline manquent à la différence de ce que l'on observe dans les hyper-amino-aciduries généralisées.

2) Une augmentation de l'excrétion urinaire des COMPOSES INDOLIQUES (surtout acide indol-acétique, l'excès d'indol-acétyl glutamine est habituel, l'excès d'Indican paraît constant.

Le type chromatographique d'excrétion d'indol varie quelquefois : cela peut être dû à l'âge du malade (JEPSON et SPIRO), au pH urinaire (MILNE M.D. et Coll.) ou au régime.

Cependant les acides indoliques les plus constamment trouvés demeurent : l'acide indol acétique, l'acide indol glutamine, l'acide indol lactique.

La maladie peut être suffisamment discrète pour n'être découverte qu'à l'examen systématique des urines des membres d'une famille

C/ EVOLUTION

Irrégulière, elle est marquée par la succession de poussées et rémissions à intervalle plus ou moins long. Ces poussées ont lieu généralement pendant les mois d'insolation maximale (printemps, été) et semblent consécutives à l'exposition au soleil.

Dans trois cas (BARON-HENDERSON-JONXIS) les poussées étaient précédées d'un syndrome infectieux.

D/ PRONOSTIC

Les dernières observations semblent montrer que les troubles ont tendance à s'atténuer avec l'âge. L'avenir des malades paraît rassurant, même si la photosensibilité de la peau demeure. Cependant le pronostic ultime de la maladie de Hartnup reste inconnu.

E/ PHYSIO-PATHOLOGIE

Les Indols et les Acides indoliques sont des produits du catabolisme du Tryptophane.

Deux hypothèses physio-pathologiques ont été proposées :

La première proposée en 1955 par RODNIGHT et MCLLWAIN (à la suite de la publication par HERSOV d'une observation de "pellagre" infantile avec troubles psychiques ; il s'agissait en fait d'une maladie de Hartnup) et reprise par BARON et DENT lors des observations princeps. Ces auteurs pensent qu'il existe probablement une anomalie héréditaire du métabolisme du tryptophane, génant sa transformation en nicotinamide et favorisant son catabolisme en acide indol acétique. Cf.tableau.

Ce bloc métabolique pourrait être à l'origine d'une carence en acide nicotinique endogène responsable des manifestations pellagroïdes. Cette hypothèse si elle explique bien les symptômes pellagroïdes n'explique pas l'amino-acidurie et il a été postulé qu'un de ces métaboliques anormaux pourrait avoir un effet toxique sur les tubules rénaux. MILNE et coll. apportent à l'appui de cette hypothèse en soulignant que les malades atteints de la maladie de Hartnup excrètent à peu près le dixième des acides cynurénique et xanthurénique dans leurs urines, de la quantité excrétée par un sujet normal suivant une même surcharge en tryptophane.

Deuxième hypothèse : plus récente elle a à son avantage des arguments expérimentaux. Elle fait intervenir un défaut de transport du tryptophane au niveau de la muqueuse intestinale. Les acides indoliques seraient probablement un produit du métabolisme des micro-organismes de l'intetin et des tissus.

En effet : chez les sujets normaux la surcharge en tryptophane

augmente l'excrétion d'acide indol-acétique et en moindre proportion d'acide indol-lactique ; le maximum d'excrétion se trouvant dans les deux heures suivant l'ingestion de tryptophane.
chez les malades atteints de maladie Hartnup (MILNE, CRAWFORD et coll., MILNE, ASATOOR, LONGHBRIDGE, HALVORSEN K. et S.).

1) l'ingestion de tryptophane est suivie de l'élimination par les selles de la majeure partie de la quantité ingérée

2) il n'y a pas d'augmentation d'excrétion de cynurénine

3) et l'excrétion d'Indican, d'acide indol acétique et autres acides indoliques et fortement augmentée et demeure élevée au moins 24 heures.

Ce fait traduit la formation d'Indole par les bactéries du côlon mises en présence du tryptophane non absorbé (SHAW et coll.) car si l'on inhibe l'action des micro-organismes intestinaux par un antibiotique (néomycine) donné avant l'épreuve, la surcharge en tryptophane n'augmente plus l'indolurie.

Ainsi le trouble d'assimilation du tryptophane peut expliquer: "la carence de synthèse endogène de l'acide nicotinique à l'origine du syndrome pellagriforme, sans doute aussi un défaut de synthèse de Sérotonine aggravant les manifestations neuro-psychiques. La résorption des dérivés indoliques d'origine intestinale peut contribuer au mécanisme des troubles nerveux et l'on comprendrait ainsi que certaines infections puissent déclencher les poussées de la maladie" (J.C. JOB et J.F. BURI).

F/ TRAITEMENT

Non encore codifié. Cependant il est très net que la Nicotinamide ou l'association de vitamines du groupe B ont un effet favorable durant les poussées de la maladie ; si elles améliorent la photosensibilité de la peau elles n'influencent en rien l'excrétion anormale des acides aminés. Par ailleurs si l'on admet la deuxième hypothèse physiopathologique "... on peut proposer de réduire la formation des composés indoliques par l'administration d'un antibiotique tel que la néomycine et de faciliter leur excrétion urinaire par l'alcalinisation des urines" (JOB et BURI).

-:-

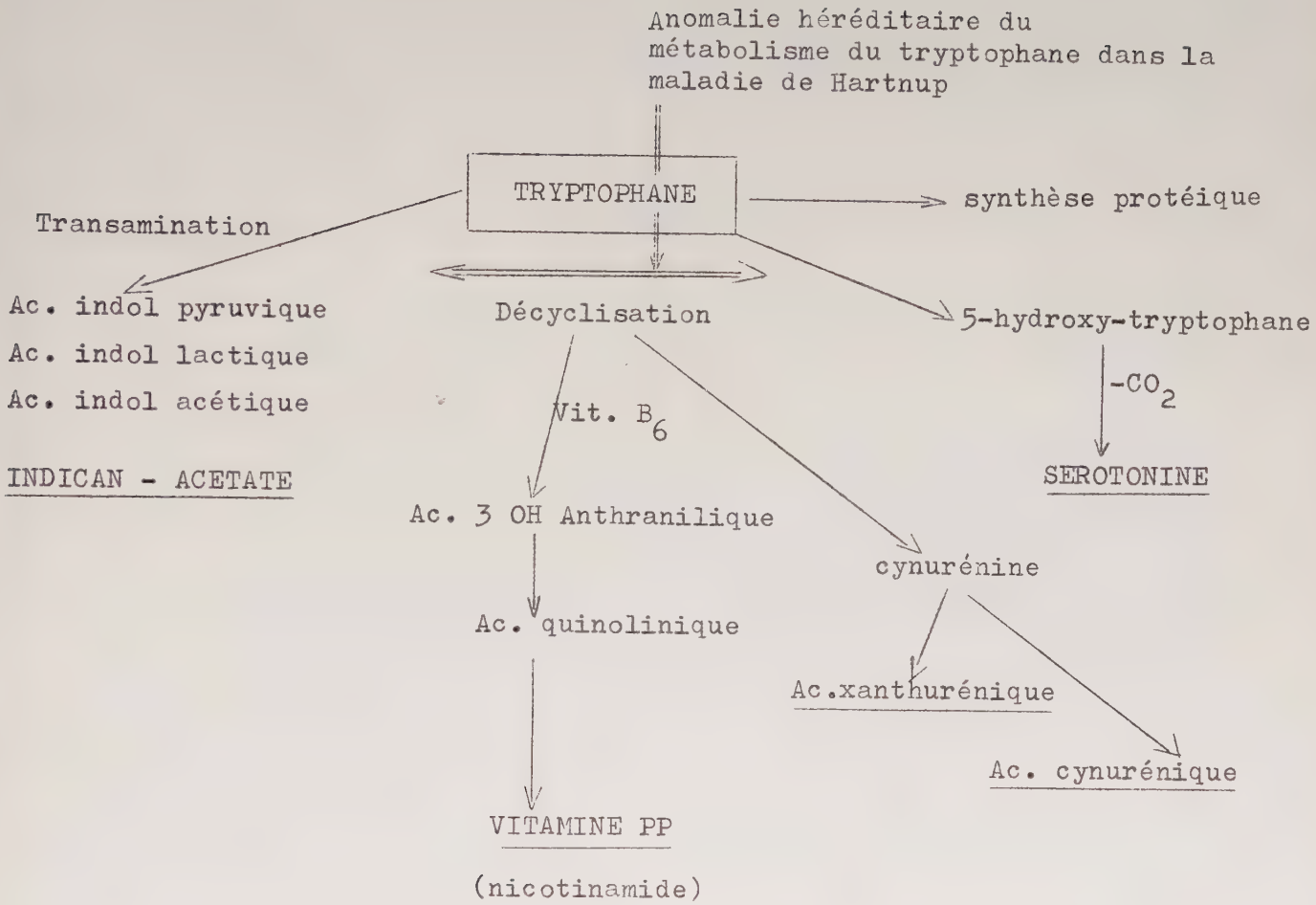

Schéma du métabolisme du tryptophane par P. ROYER

LE SYNDROME DE BLOOM

-:-

HISTORIQUE

En 1954, David BLOOM décrivait ce syndrome qui porte son nom, sous le titre "Erythème télangiectasique congénital simulant un lupus érythémateux chez des nains".

Il citait deux autres cas presque identiques antérieurement décrits en 1953 par MACHACEK G.F. et TORRE D.F. qui avaient fait le diagnostic de lupus érythémateux discoïdes, sans y croire, l'aspect anatomo-pathologique n'en faisant pas la preuve.

A cause de la ressemblance de ces trois observations, BLOOM suggéra qu'il s'agissait là d'une nouvelle entité.

Depuis, neuf cas semblables ont été publiés :

1957 BRUNSTIG et LEVIS
HILLMAN et coll.

1958 KORTING et ADAM

1959 KATZENELLENBOGEN et LARON (deux cas)

1961 VILANOVA X.

1963 SZALAY G.C. (trois cas).

°°°

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

En 1959 KATZENELLENBOGEN et LARON dans une revue détaillée de la littérature mondiale établissent la fréquence des principaux symptômes.

A) Les lésions cutanées

Elles apparaissent dans les premiers mois de la vie jusqu'à deux ans, et consistent en une éruption faciale ressemblant au lu-

pus érythémateux : érythème avec atrophie et cicatrices. Ces lésions se distribuent en vespertilio sur la zone faciale, les narines, les régions malaires, les paupières inférieures, le front, s'étendant parfois jusqu'aux oreilles.

On note également une éruption bulleuse sur les lèvres après exposition au soleil témoignant d'une hypersensibilité à la lumière.

La plupart des cas présentent également des lésions des avant-bras et des mains sous forme de papules et d'érythèmes réticulaires avec atrophie.

Autres anomalies cutanées décrites :

- chéilite exfoliatrice (cas de BRUNSTING et LEVIS)
- disques lichenoïdes disséminés (BRUNSTING et LEVIS)
- épaississement et lichenification de la peau et véritables plaques érythémato-squameuses.

On a signalé aussi des taches "café au lait" (cas de BLOOM, de HILLMAN, de LEVIS, et de KATZENELLENBOGEN); ichtyose (cas de BLOOM).

La symptomatologie cutanée intéresse surtout les régions découvertes. Cependant on a pu voir des lésions des régions fessières (cas de KORTING et ADAM); cas de KATZENELLENBOGEN et LARON).

B) Appareil locomoteur

Taille : onze malades présentent une petite taille non explicable par des altérations endocrines concomitantes. Les tests thyroïdiens et les tests de fonctionnement cortico-surrénal pratiqués chez cinq patients furent normaux. Dans les autres cas on ne signale aucun signe clinique relatif à un dysfonctionnement de ces glandes.

- L'âge osseux, quand il a été exploré, est normal ou parfois légèrement en retard. Les sujets sont petits dès la naissance.

Chez deux des quatre patients les plus vieux (vingt et trente sept ans) le développement des organes sexuels était normal. On peut penser qu'il en était de même chez deux autres malades de vingt-deux et vingt ans (BRUNSTING - LEWIS) puisque aucune anomalie génitale n'est signalée dans leurs observations. KATZENELLENBOGEN souligne : "qu'étant donné le manque de déficience en T.S.H, A.C.T.H, et hormones gonadotropes, le retard de croissance ne peut pas être expliqué par un hypopituitarisme ; d'ailleurs l'absence de retard marqué dans le développement osseux plaide également contre l'hypothèse d'un hypopituitarisme ou d'un hypothyroïdisme".

Poids : autre trait caractéristique (mentionné par HILLMAN et

repris par SZALAY G.C.) est celui de l'insuffisance pondérale des malades pour leur taille : ex.: cas de HILLMAN : enfant de 8 ans I/2-taille d'un enfant de 4 ans I/2 et poids d'un enfant de 3 ans I/2 - ainsi que leur faible poids de naissance : en effet pour des naissances à terme on note sept cas de moins de 2,5 kilos (cas de BLOOM: son malade faisait I,8I5 kg). SZALAY G.C. souligne que le syndrome de Bloom en tant qu'entité clinique bien déterminée dépend bien d'un nanisme avec poids faible à la naissance.
KATZENELLENBOGEN : "si l'on peut assurer que les sécrétions hormonales sont normales les troubles de la croissance doivent être dus à un manque de capacité à croître des organes cibles. Cela doit intéresser un ou plusieurs troubles congénitaux, métabolique ou enzymatique, sur lesquels nous ne savons que très peu de chose".

Ces cas sont dénommés "nanisme primaire" par contraste avec les nanismes secondaires à un hypopituitarisme. Les nains primaires ont en effet un âge osseux pratiquement normal et sont petits dès la naissance.

WAGNER et WILKAINS soulignent l'association fréquente au nanisme primaire d'anomalies congénitales variées : six des douze cas publiés remplissent ces conditions :

- doigt surnuméraire (cas de TORRE)
- doigt des mains et des pieds ridiculement courts (cas de BRUNSTING)
- hypospadias et testicule ectopique (cas de KATZENELLENBOGEN et LARON)
- ichtyose (cas de BLOOM)
- taches "café au lait" (cas de BLOOM - HILLMAN - LEWIS - KATZENELLENBOGEN)
- voix de fausset dans sept cas.

C) Affection non familiale

- Nette prédominance du sexe masculin : dix malades sur douze.

- Dans les neuf premiers cas décrits on ne trouve aucune incidence familiale, cependant tout dernièrement SZALAY en décrivant ses trois cas met en évidence l'hypothèse d'une base héréditaire à ce syndrome : en effet les parents de son premier cas, sont cousins germains, et les deuxième et troisième malades sont frère et soeur. (Une étude chromosomique faite chez un des trois patients s'est avérée normale). On peut remarquer également que le malade de VILANOVA X. (vingt-neuf ans, I,56 m) fait partie d'une fratrie de sept enfants dont cinq ont une taille inférieure à la sienne.

D) Sensibilité anormale à la lumière

Sauf chez le patient de KORTING et ADAM où les épreuves de sensibilité à la lumière se sont avérées normales, tous les malades présentent une épreuve de sensibilité anormale.

A ce sujet le cas de VILANOVA est très démonstratif : "l'épreuve a été pratiquée avec la lampe de Kromayer : sur le visage on obtint la preuve formelle que la moitié de la zone irradiée correspondait à un morceau de paupière qui avait été greffé avec la peau du thorax lors d'une correction plastique pratiquée un an auparavant et l'autre moitié à la région affectée par les lésions cutanées décrites. Le résultat de cette épreuve montra que seule au niveau de la zone greffée apparut une rougeur normale correspondant à la dose érythémateuse administrée tandis que dans le reste apparaissait une bulle dont les limites étaient précisément celles de la cicatrice séparant les deux régions".

Au point de vue histo-pathologique :

L'anatomo-pathologie ne peut être d'un grand secours pour faire le diagnostic, aucune image caractéristique n'ayant été mise en évidence. VILANOVA rappelle que l'on a rencontré : hyperkératose, acanthose, amincissement de l'épiderme - désorganisation de la couche malpighienne avec vacuolisation et kératinisation - accroissement des mitoses - vésiculisation protoplasmique et accroissement de la visibilité des nucléoles. La basale mal délimitée peut contenir des grains de mélanine - hyperkératose folliculaire.

Dans le derme dilatation capillaire plus ou moins accusée avec infiltrat périvasculaire discret. KORTING signale la présence de lipopigments.

-:-

OBSERVATIONS PERSONNELLES

-:-

OBSERVATION N° 1

MAS.M..., jeune Marocain musulman, âgé de 13 ans, écolier entre dans le service de Dermatologie du Dr. ROLLIER le 11 août 1960.

Il fait partie d'une fratrie de six enfants (4 filles et 2 garçons, tous plus jeunes que le patient), en bonne santé et ne présentant pas les anomalies - ni autres lésions d'ailleurs - que leur aîné.

Le père nous signale avoir épousé la fille de son oncle paternel, et affirme ne connaître dans le cadre de la famille aucune affection similaire ou voisine de celle qui affecte son fils aîné.

Le jeune Mohamed a présenté dès la naissance les lésions cutanées pour lesquelles il est adressé et dont les caractéristiques dermatologiques sont les suivantes :

1°- Les téguments sont, dans leur ensemble, intéressés par un état dystrophique caractérisé par un aspect réticulé, pigmenté et atrophique :

a) La lésion élémentaire essentielle, consiste en une atrophie cutanée superficielle, donnant un aspect "gaufré" ou mieux l'apparence nervurée de feuille desséchée, les nervures représentant les lignes de jonction des orifices pilo-sébacés. Cet aspect est particulièrement net sur le cou et la racine des membres.

b) Les pores cutanés sont, soit discrètement (sur l'abdomen), soit fortement en relief, papuleux, (région cervicale, creux axillaires) et achromiques.

c) Des troubles de la pigmentation réalisent un état pseudo-réticulé, particulièrement accusé dans les zones insolées de la face, du cou, et pré-sternale supérieure.

On note, en effet, une hyperpigmentation des zones atrophiques, contrastant avec l'achromie des orifices pilo-sébacés, dont les lignes de jonction forment de larges mailles, sur le cou, le haut du thorax, et donnent un aspect granité à la face (notamment au niveau des pommettes).

d) Des macules pigmentées ou achromiques à bords plus ou moins réguliers, de quelques mm à deux ou trois cm de diamètre. Ces macules sont post-lésionnelles. Depuis sa naissance l'enfant extérioriserait des lésions bulleuses que l'on ne put mettre en évidence, une surinfection immédiate donnant naissance à une pyodermite dont la guérison spontanée demande quelques jours à quelques semaines. En guérissant ces éléments laissent ces cicatrices blanches ou au contraire d'un brun chocolat (leur coloration rappelle alors celle du chloasma) au niveau desquelles on note la disparition de tous les orifices pilo-sébacés. Ces cicatrices se trouvent indistinctement sur les régions couvertes ou découvertes, sans hyperpigmentation au niveau de la face. Il n'est pas apparu de nouveaux éléments depuis 2 ans.

2°- Au niveau des mains et des pieds on note, remontant jusqu'aux poignets pour les membres supérieurs, et aux chevilles pour les membres inférieurs sur leur face dorsale, un aspect uniforme atrophique, comme vernissé, collodioné, sans aucun orifice pilosébacé visible, réalisant un aspect "pelure d'oignon" on ne peut plus net.

Les paumes des mains, et les plantes des pieds, sont luisantes, lisses avec légère kératodermie et hyperidrose intense.

Il convient de souligner, aux mains, l'aspect discret "en baguette de tambour" des extrémités des doigts (troisième phalange). Les ongles sont durs, épaissis, et présentent des striations longitudinales (pour le pouce) transversales pour les autres.
Les doigts sont palmés (2e et 3e espace inter-digital) jusqu'au niveau de l'articulation phalango-phalangienne. On retrouve le même aspect palmé des 2e et 3e espaces inter-digitaux des pieds. Les ongles des orteils sont courts atrophiques.

3°- En dehors d'un épaississement gingival avec stomatite, les muqueuses sont libres ; les dents ne présentent pas de troubles dystrophiques.

Aucun trouble fonctionnel n'est à signaler, notamment pas de prurit.

Il n'existe aucun trouble oculaire subjectif.
Le cuir chevelu est indemne de toute lésion.
Pas de signe de Nikolsky.

L'EXAMEN SOMATIQUE est par ailleurs entièrement normal.

Le développement staturo-pondéral s'est fait normalement et mise à part son affection cutanée, on ne révèle aucun antécédent pathologique notable.

Sont également normaux, l'examen neurologique, l'examen psy-

Noter le relief avec leucodermie des orifices pilo-sébacés et macules hyperpigmentées post-bulleuses

Faces dorsales des mains et des pieds qui sont "palmés".
Aspect des doigts "en baguettes de tambour"

Orcéine :
atrophie épidermique
disparition du festonnage papillaire
microbulles de la jonction dermo-épidermique
disparition du réseau élastique du derme superficiel ; conservation du réseau élastique du derme moyen

Aspect "gaufré" de l'ensemble des téguments et macules leucodermiques post-bulleuses

Troubles unguéaux discrets des orteils
Aspect feuilleté "pelure d'oignon" des téguments

chique (qui ne met en évidence aucune perturbation caractérielle) et l'examen électro-encéphalographique.

Le fond d'oeil ne montre aucune anomalie.
Les radiographies des extrémités sont normales.
La sérologie est négative, comme aussi d'ailleurs, les dosages sanguins de l'urée, du cholestérol, de la glycémie ainsi que la numération formule globulaire.

Recherche des PORPHYRINES :

Diurèse		1,150/24 h
Porphyrines :	Coproporphyrines	140 gammas/24 h
	Uroporphyrines	11 gammas/24 h
Créatininurie		0,86 g/24 h

Les fonctions rénales s'accomplissent normalement, toutefois, lors de cette première hospitalisation, il n'a pas été pratiqué de dosage quantitatif des acides aminés urinaires. Sans avoir été faite non plus, pour des raisons techniques, une chromatographie des amino-acides urinaires s'imposait.

ANATOMO-PATHOLOGIE

On pratique deux biopsies longues : la première au niveau de la région cervicale, la seconde au niveau du dos. Ces deux biopsies montrent des lésions identiques. On applique les colorations suivantes : orceine, mélanine, M.Manus, trichrome.

Epiderme : - Hyperkératose feuilletée diffuse avec quelques bouchons cornés au niveau des orifices pilo-sébacés.
- La granuleuse existe, représentée par une mince assise cellulaire.
- Le corps muqueux est atrophique représenté par deux à quatre couches cellulaires.
- La basale forme une ligne continue, non festonnée.

Derme : - La zone de jonction dermo-épidermique montre par places, des micro-bulles à disposition irrégulière. Cette anomalie paraît consécutive à des altérations de la couche polysaccharidique de jonction, qui n'est que faiblement imprégnée par la coloration de Mac-Manus Hotchkiss.

L'orcéine met en évidence la disparition des fibres élastiques du derme superficiel, en dehors des gaines pilo-sébacées, on ne trouve que quelques rares amas ovalaires, en nodules.

Le réseau élastique du derme moyen et profond est normal; il forme une ligne horizontale sans transition avec le derme superficiel. A noter au niveau du cou (zone insolée) des troubles trophiques apparaissent secondaires à l'insolation. Les faisceaux

sont alors épaissis, dilacérés avec tendance à se grouper en amas, un peu comme dans l'élastorrexie.

La coloration spécifique de la mélanine met en évidence l'achromie au niveau et au dehors de la basale, des gaines pilaires.

Dans les espaces inter-pilaires, on note une hyperpigmentation diffuse, avec fuite de la mélanine dans l'épiderme et le derme superficiel. Dans cette dernière couche, la mélanine est disposée en fines granulations ou en gros grains, inclus ou non dans les mélanophores.

L'enfant sort du service le 3.10.60.

Lorsqu'il est réhospitalisé quatre années plus tard le 17.7.64 :

- L'aspect cutané, réticulé, poïkilodermique ne semble pas modifié. Il convient cependant de noter que ses éléments cicatriciels sont en augmentation.

- Depuis un an la lèvre inférieure est le siège d'exulcérations à répétition.

- Au point de vue oculaire le malade présente un certain degré de photophobie avec larmoiement, lié à une blépharo-conjonctivite.

- Les troubles dystrophiques légers que présentaient les ongles sont identiques.

- Aucun autre fait nouveau n'est à signaler. Notamment au point de vue psychique, si le patient, conscient de son état, en souffre, il ne présente aucun trouble caractériel d'ordre psychiatrique.

- L'examen neurologique est normal, ainsi que l'examen viscéral.

On pratique à nouveau un dosage des porphyrines :

- Coproporphyrines ..... 62 gammas/litre
- Uroporphyrines ..... traces indosables

Ainsi que les examens complémentaires suivants :

- Electroencéphalogramme : tracé normal
- Fond d'oeil : normal
- Dosage quantitatif des acides aminés urinaires : 126 mg/litre
- La chromatographie des acides aminés urinaires, pratiquée par le Docteur GIRAUD (Laboratoire Léon Grimbert, Hôpital Necker, Paris) ne révèle aucune particularité notable.

°
° °

OBSERVATIONS N°2 et N°3

-:-

Les deux observations suivantes concernent deux frères, Mohamed 8 ans et Bouchaïb 2 ans, marocains musulmans.

Ils font partie d'une fratrie de six enfants :

- L'un est décédé en bas âge (cause indéterminée)
- Trois autres (2 filles, 1 garçon) sont en parfaite santé
- Enfin, Mohamed et Bouchaïb atteints de la même affection

Tous deux sont nés à terme, après des grossesses normales.

Les parents ne sont pas consanguins.

Le père signale que chaque été il présente une abondante desquamation lamellaire des pieds et des mains.

Il n'y a pas d'autres antécédents familiaux connus.

Les deux enfants sont présentés pour la première fois à la consultation du Docteur ROLLIER le 19 juin 1961.

°

Observation n°2

L'enfant Mohamed G..., âgé de huit ans est admis dans le service de Dermatologie du Docteur ROLLIER le 19 juin 1961.

Il offre à considérer un double aspect cutané qui remonte à la toute première enfance, à savoir :

1°- Des éléments croûteux, mélicériques, de la dimension de pièces de cent francs, disséminés à l'ensemble des téguments et même sur le cuir chevelu. L'interrogatoire apprend que ces éléments ont succédé à des bulles.

2°- L'épiderme de l'enfant, est d'apparence très particulière, deshydraté, finement plissé, atrophique.

Cet aspect, quoique généralisé à l'ensemble des téguments prédomine nettement aux extrémités :

En effet au niveau des avant-bras et à la moitié inférieure des jambes, l'épiderme, vernissé, collodioné, réalisant l'aspect "pelure d'oignon" est entièrement désolidarisé du derme sous-jacent, sur

lequel il semble glisser et décrire des plis d'une extraordinaire sécheresse. Cet aspect s'exagère encore au niveau des mains et des pieds.

Une véritable syndactylie (mains et pieds) est réalisée sur la hauteur des 3/4 de la première phalange, contribuant à donner aux doigts un aspect ridiculement court. Les pouces cependant sont libres.

En dehors d'une légère striation longitudinale, les ongles ne présentent pas de troubles dystrophiques.

On note une abondante sudation des mains et des pieds.

- L'enfant ne présente aucun trouble fonctionnel, notamment il n'y a pas de prurit.
- Le signe de Nikolsky fait défaut.
- On ne remarque pas de visibilité anormale des éléments anatomiques sous-jacent à la peau.

Par ailleurs, l'état général du malade est particulièrement déficient : maigreur quasi-squelettique (18 kg), signes cliniques de rachitisme, insuffisance globale de la musculature scapulo-humérale.

En dehors d'une diminution des réflexes patellaires, le reste de l'examen somatique s'avère négatif.

On pratique les examens paracliniques suivants :

- VS 80 - 105
- Numération formule sanguine : met en évidence un chiffre de globules rouges à 3.700.000/mm3
- Cholestérol : 1,20 g/l
- Lipides : 5 g/l
- Protides : 66 g/l Rapport $\frac{\text{Sérine}}{\text{Globuline}} = 1,2$
- Urée : 0,28 g/l
- Glycémie : 1,20 g/l
- Sérologie : négative
- L'examen ophtalmologique révèle : des papilles décolorées, une choroïdite maculaire.
- Un examen coprologique ayant révélé la présence de kystes de Giardias, l'enfant est mis à la nisaquine (0,10 g pendant 8 jours).

Le traitement institué comporte l'administration prodie de : Pénicilline (500.000 Unités), Streptomycine (0,50 g) pendant 8 jours. Ainsi que localement des bains de permanganate et des applications de pommade à l'Eosine.

L'enfant sort du service nettement amélioré le 19 juillet 1961.

2e hospitalisation le 28 août 1962 :

- Etat général relativement bon
- Sur le plan cutané les lésions sont inchangées, on note cependant une importante impétiginisation.

On pratique un nouvel examen ophtalmologique, qui conclut cette fois : fond d'oeil normal
cristallin : pas de début de cataracte.

Aucune anomalie n'est décelable sur les radiographies du squelette.
Une cure de sultirène aboutit à une nette amélioration de l'impétiginisation.

- Le 7 janvier 1963 se déclare une rougeole qui évolue vers la guérison sans complications ni séquelles.

Au début du mois de février, Mohamed maintenant âgé de 10 ans environ se présente comme suit :

Tête : cheveux crépus ; teigne et squames du cuir chevelu. Le front est le siège d'une légère desquamation furfuracée. La peau du front est lisse, les plis frontaux sont à peine ébauchés. On observe la juxtaposition de petites macules achromiques que séparent des intervalles normalement pigmentés.

Joues : sur une nappe en papillon, d'un brun rouge assez soutenu, se détachent : des éléments achromiques peu nombreux, une folliculite de la joue droite, et quelques éléments punctiformes d'un brun noirâtre.
Derrière les oreilles, les éléments achromiques, ovalaires, atteignent la dimension d'une lentille à celle d'un pois. Cils et sourcils sont normaux.
Tandis que la muqueuse labiale est lisse et marbrée, les commissures sont le siège de profondes fissures. On remarque de plus une odeur fétide de l'haleine et un abondant jetage nasal.

Au cou, la pigmentation est beaucoup plus intense, l'aspect en est spinulosique. Le dessin des crêtes dermiques est très accentué. Il existe par places quelques éléments achromiques, et d'autres hyperchromiques, de 5 à 6 mm de diamètre, légèrement en relief. La peau du cou est dans son ensemble difficilement décollable. On note de plus sur la moitié postérieure droite du cou, un placard finement squameux.

Tronc : Les mêmes éléments s'observent également sur le tronc, c'est-à-dire : des taches achromiques, particulièrement nettes le long du sternum, des placards pigmentaires, des éléments bruns beaucoup plus foncés sans disposition systématisée.

La peau du thorax comme cela avait été noté lors de sa première hospitalisation, est très fine, atrophique. On note des stries cutanées

obliques de haut en bas, en partant de la ligne sternale.

- L'examen des viscères est normal.
  On remarque cependant que le sujet est cryptorchide, mais les deux testicules semblent en migration dans les canaux inguinaux.

- L'enfant ne présente et n'a jamais présenté de troubles neurologiques.

- Son examen psychique n'indique aucun trouble caractériel.

- L'électro-encéphalogramme montre un tracé sans anomalie caractéristique, en rapport avec l'âge de l'enfant.

- Electrocardiogramme : normal.
- Dosage des porphyrines urinaires :
  . Coproporphyrines à l'état de traces
  . Uroporphyrines 204 gammas/24 h

BIOPSIES

Avant-bras :

- Hyperkératose feuilletée, discrète, avec quelques bouchons cornés au niveau des orifices pilo-sébacés.
- Granuleuse normale
- Atrophie linéaire de l'épiderme
  Aspect microbulleux de la zone de jonction dermo-épidermique
  Infiltrats discrets lympho-histiocytaires du derme superficiel et moyen.

P.A.S. : Réduction très nette de la couche muco-polysaccharidique

Orcéine: Disparition pratiquement complète du réseau élastique superficiel, sauf au niveau des annexes pileuses.
Réseau élastique dermique (moyen et profond) normal.

Tronc (macule leucodermique latéro sternale)

Même aspect, avec cependant à ce niveau une nette hypervascularisation du derme superficiel et moyen, formée de néo-capillaires et de dilatations veineuses, correspondant au tissu de granulation post infectieux bulleux.

Atrophie des annexes - Mélanine très réduite.

o

Observation n° 3

L'enfant Bouchaïb Gha..., âgé de deux ans, est le frère du malade précédent (observation n° 2).

Hospitalisé en même temps que son frère le 19 juin 1961, il présente pratiquement les mêmes lésions que ce dernier : à savoir

1°- une pyodermite disséminée à l'ensemble des téguments et sur le cuir chevelu, ayant succédé à des bulles ;

2°- l'aspect de l'épiderme est le même, mais l'atteinte est à peine notable au niveau du tronc. Même aspect "pelure d'oignon" des mains et des pieds, où l'on retrouve également la syndactylie et l'hypersudation.

3°- Cependant, contrairement à son frère aîné l'état général de l'enfant est relativement bon.

Pas de troubles visuels subjectifs.
La muqueuse buccale est indemne.
Développement staturo-pondéral satisfaisant.

On pratique les examens complémentaires suivants :

Formule, numération sanguine : normale
Cholestérol : 1,35 g/l
Lipides : 9,50 g/l
Protides : 75 g/l $\frac{S}{G} = 2,1$

Sérologie : négative
Squelette complet : pas d'anomalie notable. Age osseux normal.
F.O. : normal (examen assez difficile à pratiquer chez un enfant peu coopérant)
E.E.G.: tracé sans anomalie localisée ou généralisée. En rapport avec l'âge du patient.
E.C.G.: normal

BIOPSIE

Comme dans le cas précédent, nous retrouvons :

- Hyperkératose discrète
- Granuleuse normale
- Atrophie linéaire épidermique
- Réduction de la couche muco-polysaccharidique avec présence de micro-bulles
- Disparition presque totale du réseau élastique du derme superficiel alors que le réseau élastique du derme moyen et profond est normal, sauf au niveau des régions insolées, où il existe un certain degré d'élastose.

°°°

OBSERVATIONS N°4 et N°5

-:-

Ces deux observations concernent également deux enfants, un garçon âgé de 5 ans, et sa soeur âgée de 7 ans. Marocains, musulmans ils font partie d'une fratrie de quatre enfants :
1 garçon, décédé à l'âge de trois mois, au cours d'un syndrome infectieux.
1 fille de vingt mois, en parfaite santé.
enfin HOURIA et LARBI présentant tous deux les mêmes lésions dermatologiques, remarquées par les parents depuis la naissance pour la petite fille, et vers l'âge de un mois pour le garçon.

- Ces enfants sont nés de grossesses et d'accouchements normaux.

- Il faut remonter aux grands parents des malades pour trouver une notion de consanguinité : le grand-père maternel est le cousin germain de la grand mère paternelle.

- Les parents affirment ne connaître, dans le cadre de la famille, aucune affection similaire ou voisine de celle qui affecte leurs deux enfants.

- Les parents, syphilitiques, sont traités depuis deux ans.

o

Observation n°4

HOURIA AB...., entre dans le service le 6 février 1964. Elle est âgée de 7 ans, et présente les lésions dermatologiques suivantes:

Aspect de la FACE :

On distingue parfaitement une pigmentation en nappes irrégulières avec un fin piqueté leucodermique correspondant aux orifices pilo-sébacés. Sur ce fond de pigmentation correspondant aux régions les plus insolées (surtout au niveau des joues, des pommettes) on remarque des macules achromiques ou de pigmentation normale, lisses, légèrement ou nettement atrophiques, associées sur le front à des macules brunâtres xanthodermiques.

- Les cils et les sourcils sont normaux. Cuir chevelu : teigne.
- La muqueuse buccale, la langue, les lèvres sont indemnes de

toute lésion.
Pas de dystrophies dentaires, mais nombreuses caries.

Au niveau du COU et de la nuque : les lésions sont du même type que sur les pommettes, en plus accentuées. On voit en effet plus nettement le quadrillage physiologique pilaire achromique (les pores cutanés étant plus fortement en relief) que sur la face. La pigmentation intéresse uniquement les zones inter-pilaires, formant de petits sillons serpentant entre les éminences pilaires. On remarque, également, tranchant sur le fond faussement réticulé du cou, des zones atrophiques hyper ou hypo-pigmentées de ½ à 1 cm de diamètre.

Sur le TRONC : principalement sur le tiers supérieur du thorax, sur les téguments des reliefs correspondants aux muscles para-vertébraux et surtout au niveau du sternum, on remarque nettement une atrophie superficielle donnant un aspect "pelure d'oignon" à fines ou larges nervures. On note également de nombreuses macules, certaines hyper-pigmentées, d'autres achromiques, à bords irréguliers de quelques mm. à un ou deux cm. carrés. Ces macules sont post-lésionnelles bulleuses.

Au niveau des membres supérieurs :

De la racine des membres à leur extrémité, on observe plus ou moins altéré, le même aspect atrophique, "pelure d'oignon", avec cicatrices hyper-pigmentées des coudes. Sur la face palmaire des avant-bras et des plis du coude, on retrouve de manière très nette, la disposition : leucodermie pilaire large et hyper-pigmentation inter-pilaire très fine.

Les faces dorsales des mains sont recouvertes par une peau fortement cicatricielle, pelure d'oignon ; on devine sur ce fond cicatriciel quelques macules xanthodermiques. Les faces palmaires sont légèrement kératodermiques avec conservation de la sudation.

Les espaces inter-digitaux des 2e et 3e doigts sont palmés à mi-phalange. Les ongles, en dehors de quelques striations longitudinales sont sensiblement normaux.

Au niveau des membres inférieurs, on retrouve, symétriquement, le même aspect "pelure d'oignon" sur la face antérieure des cuisses, les crêtes tibiales, et les leucodermies péri-pilaires, avec pigmentation périphérique au niveau de la face interne des cuisses, du creux poplité, et du tiers supéro-postérieur des mollets.
Même aspect pelure d'oignon sur les faces dorsales des pieds, et légère kératodermie des faces plantaires avec conservation de la sudation. Tout le deuxième espace inter-digital des orteils est palmé.
Pas de dystrophies unguéales notables.

En dehors des lésions dermatologiques, l'examen somatique de l'enfant est entièrement normal. Aucun trouble neurologique.

- Pas d'antécédents pathologiques notables.
- Le développement staturo-pondéral est satisfaisant.
- L'examen psychique pratiqué est normal.
- Pas de troubles visuels subjectifs.
- Pas de signe de Nikolsky.
- On pratique les examens complémentaires suivants :

Fond d'oeil : normal
pas de début de cataracte.
Les radiographies du crâne et de l'ensemble du squelette sont normales.
Porphyrines urinaires : Coproporphyrines 68 gammas/l
Uroporphyrines traces indosables
Acides aminés urinaires : 420 mg/l soit 231 mg/24 h
Chromatographie des acides aminés urinaires (Dr.GIRAUD - Hôpital Necker) : Amino-acidurie sans particularités notables.

BIOPSIES

Dos, partie latérale : Epiderme atrophique réduit à 2 à 5 assises cellulaires. Hyperkératose feuilletée discrète. Granuleuse amincie. Dégénérescence vacuolaire par place. Aspect micro-bulleux de la zone de jonction. Discrets infiltrats lympho-histiocytaires du derme superficiel et moyen avec pour ce dernier assez nombreux néo-capillaires .Atrophie et sclérose des annexes pilo-sébacées et sudoripaires. On trouve quelques vestiges de poils et de glandes.
Orcéine: Disparition complète du réseau élastique du derme superficiel où l'on ne trouve plus que quelques mottes de fibres élastiques. Dans le derme moyen et profond, réseau élastique normal.

P.A.S. : Disparition complète de la couche muco-polysaccharidique de jonction.
Mélanine : Hyperpigmentation irrégulière de la basale, avec fuite mélanique légère dans l'épiderme, plus marquée dans le derme superficiel et moyen.

Dos, partie médiane :(Macule leucodermique post lésionnelle)- même aspect que la biopsie précédente, avec cependant une atrophie épidermique moins marquée, mais néo-vascularisation du derme superficiel et moyen beaucoup plus intense (néo-capillaires et veinules dilatées). Nombreux mélanophores périvasculaires. Mélanine très réduite comparativement. Scléro-atrophie intense des annexes.

Avant-bras : Même aspect avec une hyperkératose plus dense. On note le même épiderme lisse dépapillé avec dégénérescence vacuolaire du corps muqueux, des micro-bulles de la zone de jonction en nombre plus réduit, une néo-vascularisation dermique supérieure manifeste, surtout capillaro-veineuse, une sclérose dermique profonde, des annexes cutanées très réduites avec quelques rares glandes sudoripares et poils atrophiés.

Orcéine : Assez nombreuses mottes de tissu élastique avec quelques rares fibres du derme superficiel et de la partie supérieure du derme moyen, formant une limite nette avec le tissu élastique du derme sous-jacent parfaitement normal.

P.A.S. : Même absence de la couche muco-polysaccharidique.

Mélanine : Répartition inégale, parfois très accentué au niveau de la basale et des cellules épidermiques sus-jacentes et du derme sous-jacent, parfois plus réduite, toujours absente au niveau des invaginations épidermiques pilaires.

Biopsie au niveau du cou : Même type d'atrophie lisse épidermique avec 4 à 10 assises cellulaires, avec hyperkératose feuilletée légère. Les micro-bulles dermo-épidermiques sont exceptionnelles. On trouve de très nombreux capillaires du derme superficiel, avec quelques veines dilatées. Les poils et annexes sont sensiblement normaux.

Orcéine : Le réseau élastique du derme superficiel est en grande partie conservé au niveau des orifices pilo-sébacés, très réduit ou absent dans les zones d'atrophie. A la jonction du derme superficiel et moyen, on trouve une limite très nette dans la répartition du réseau élastique. Tout le derme moyen présente des altérations importantes du tissu élastique. Les fibres sont dilacérées, oedématiées, dégénérées presque comme dans un pseudo-xanthome élastique, alors que le collagène sous-jacent est normal.

P.A.S. : Absence de la couche muco-polysaccharidique de la zone jonctionnelle.

Mélanine : Hyperpigmentation modérée avec fuite de mélanine dans tout l'épiderme. Mais surtout dépôt de mélanine intense du derme superficiel inclus dans d'énormes mélanophores, plus rarement libres, s'étendant progressivement dans les espaces interpilaires, ces derniers tranchant par une absence quasi-complète de mélanine.

o

Observation n°5

LARBI AB...., entre dans le service le 6 février 1964. Il a 5 ans et présente pratiquement les mêmes lésions que sa petite soeur (observation n°4) :

FACE : Même aspect réticulé, atrophique et pigmenté mais chez lui le lobe supérieur des oreilles est atteint par la pigmentation.

Le cou et la nuque présentent les mêmes lésions. Chez lui

aussi cils et sourcils sont normaux, le cuir chevelu est indemne.

Les mains et les pieds sont recouverts sur leur face dorsale d'une peau ayant ce même aspect "pelure d'oignon". Les espaces interdigitaux des 2e et 3 doigts sont également palmés à mi-phalange. Le 2e espace inter digital des orteils est aussi palmé.

Pas de troubles dystrophiques unguéaux marqués.

Les téguments des bras et des jambes sont identiques à ceux de sa soeur.

Il en est de même pour le tronc, où cependant l'aspect pelure d'oignon est moins marqué, et les macules leucodermiques ou hyperpigmentés sont plus rares.

Par ailleurs, l'examen somatique est entièrement normal.

Examens complémentaires :

- Examen ophtalmologique normal, fond d'oeil : normal
- Electro-encéphalogramme : tracé sans anomalie caractéristique, en rapport avec l'âge du malade.
- Porphyrines urinaires : Copro. ..... 60 gamma/l
  Uro. ..... Traces indosables
- E.C.G. : normal
- Constantes sanguines (urée, glycémie, protides, lipides) :normales
- Chromatographie des acides aminés urinaires : normale (Dr GIRAUD)

BIOPSIES

Région latéro-cervicale : Atrophie épidermique lisse entre les orifices pilo-sébacés. Hyperkératose feuilletée. Granuleuse conservée. Corps muqueux limité à 4 assises cellulaires avec une basale souvent altérée et séparée du derme sous-jacent par des micro-bulles traduisant une épidermolyse en puissance. Le derme superficiel présente de manière irrégulière des dépôts de mélanine libre ou incluse dans les mélanophores. Les capillaires et les veines du derme superficiel sont dilatées. Au niveau de l'épiderme, par places, dégénérescence vacuolaire centrale.

Au niveau de la main : même aspect avec hyperkératose plus marquée.

Région inter-scapulaire haute : même aspect, mais troubles pigmentaires très réduits, dermiques.

Région inter-scapulaire basse : même aspect sans dépôt mélanique important, dermique ou épidermique.

°°°

OBSERVATIONS N°6 et N°7

-:-

Ces deux malades, un garçon et une fille, font partie d'une fratrie de 8 enfants (5 filles et 3 garçons) appartenant à une famille Juive. Parmi ces huit enfants, six sont en parfaite santé, seuls, un garçon, Jacob âgé de 10 ans et sa soeur Sepora, 7 ans, sont atteints de la même affection cutanée, remarquée dès leur première année par les parents.

- Grossesses et accouchements ont été normaux.
- Le père et la mère sont cousins germains.
- Et ni l'un, ni l'autre ne connaît dans le cadre de la famille d'affection similaire ou voisine de celle qui atteint leurs deux enfants.

o

Observation n°6

Jacob O..., âgé de 10 ans entre dans le service le 30 novembre 1963.

Depuis l'âge de un an à peu près, il présente les lésions dermatologiques suivantes :

On retrouve comme pour les cas précédents, un état dystrophique des téguments caractérisé par un aspect réticulé, pigmenté, et atrophique. L'ensemble des téguments est en effet intéressé par une atrophodermie réticulée, en nervure de feuille, leur donnant un aspect gaufré. On note une hyperpigmentation des zones atrophiques (en particulier au niveau des régions insolées) contrastant avec l'achromie des orifices pilo-sébacés. Cet aspect est particulièrement net sur les faces latérales du cou, sur les faces internes des cuisses et sur les régions crurales.

L'atrophie superficielle réalise un aspect cicatriciel, "pelure d'oignon" au niveau des coudes (avec discrète, mais nette élastorrhéxie), des genoux, des faces antérieures des jambes et surtout sur les faces dorsales des mains et des pieds ; notons que sur la face dorsale des mains, les téguments recouvrant les têtes métacarpiennes et les premières phalanges sont plus atrophiques, rappelant un peu la dermatomyosite. Ce caractère est moins net aux pieds.

Les doigts sont palmés à l'union du tiers supérieur et moyen de la première phalange. Les ongles, en dehors de quelques striations transversales des gros orteils sont normaux.

Les paumes et les plantes présentent des plis très marqués, sans hyperkératose, avec élasticité accrue, et nette hyperhydrose. On remarque également des macules achromiques ou hyperchromiques, consécutives à la formation, spontanée ou post traumatique, de bulles qui, en guérissant, effacent l'aspect en nervure de la zone touchée.

Le cuir chevelu, les cils, les sourcils sont indemnes de toute lésion. Les lèvres, lisses, peu colorées sont le siège d'exulcérations à répétition. Pas de lésions de la muqueuse linguale. Mauvaise implantation dentaire, sans caractère dystrophique. Pas de troubles visuels subjectifs. Légère exophtalmie. Aucun trouble neurologique, ni psychique (Bon élève à l'école).

L'examen somatique, par ailleurs, est absolument normal :
- pas d'hyperlaxite ligamentaire
- pas d'anomalies staturo-pondérales.

Examens complémentaires :

Fond d'oeil : normal - pas de cataracte.
E.E.G. : Tracé en rapport avec l'âge de l'enfant, sans anomalie caractéristique.
Radios mains et pieds : normales
Azote amino-amoniacal : 0,92 g/l
soit pour une diurèse de 0,650 l/24h 0,60 g/24h
Numération-formule sanguine : normale
Porphyrines urinaires : Uro. et Copro. traces indosables.

BIOPSIE cutanée d'un élément de la face interne de la cuisse : Atrophie épidermique relative avec alternance de zones hyper et hypo-pigmentées, avec fuite de mélanine dans tout l'épiderme et le derme superficiel. Le derme est formé par un collagène anhiste très pauvre en vaisseaux, à annexes cutanées rares et atrophiques (principalement les glandes sudoripares).

ORCEINE : Le réseau élastique superficiel n'est représenté que par de très fines fibrilles. Il est souvent absent dans les zones d'atrophie épidermique. Le réseau élastique du derme moyen et profond est normal ou réduit par places.

Au prélèvement du coude on retfouve les mêmes lésions, avec une atrophie épidermique moins marquée et une sclérose dermique physiologique plus dense.

o

Observation n°7

Sepora OH ... 10 ans entre dans le service le 3 juin 1963. Soeur de Jacob OH ... (observ.n°6), elle présente sur le plan dermatologique pratiquement les mêmes lésions, anciennes, que son frère, c'est-à-dire cet aspect atrophodermique réticulé atteignant les faces latérales du cou (où la pigmentation entre les orifices pilo-sébacés est plus intense que sur les autres zones touchées) ; les genoux, les faces antérieures des jambes ; les faces dorsales des mains et des pieds présentent également l'aspect "pelure d'oignon". Notons encore au niveau de la région pré-tibiale gauche, la présence de lésions surinfectées bulleuses évolutives.

Chez elle cependant, pas d'aspect palmé des extrémités.
Phanéres : rien à signaler, en dehors de quelques striations longitudinales des ongles. Aucune anomalie dentaire.
Développement staturo-pondéral normal.
Examen psychique normal.
Muqueuse buccale normale.
Les lèvres sont le siège d'exulcérations à répétition.
L'examen somatique est entièrement négatif.

Examens complémentaires :

Acides aminés urinaires : 0,69 g par litre soit 0,13 g par 24 h
Porphyrines urinaires : Uro. et Copro. : traces indosables.
Fond d'oeil : normal. Cristallin : pas de cataracte.

BIOPSIE cutanée : tissu face antéro-externe de la jambe :
TRICHROME : disparition du festonnage de l'épiderme, légère hyperkératose - granuleuse normale, corps muqueux 3 à 10 couches cellulaires - rares zones de micro-bulles de la basale - altération des mélanocytes (vacuolaires), annexes pilo-sébacées normales.

-:-

RESUME CLINIQUE ET HISTORIQUE DES OBSERVATIONS

-:-

Il ressort en définitive de cette série d'observations, que nous sommes en présence d'une Génodermatose caractérisée CLINIQUEMENT par :

1°- Une atrophie cutanée superficielle primitive, généralisée à l'ensemble des téguments, et qui confère à l'épiderme un aspect "gaufré" consécutif à la conservation des crêtes cutanées pileuses.

- L'existence de zones de dépression entre les lignes de jonction pilo-sébacées, d'où l'aspect "nervuré".

- Au niveau des régions découvertes et insolées, notamment sur le cou, les crêtes cutanées pileuses, sont particulièrement visibles, en relief, leucodermiques, contrastant avec l'hyperpigmentation intercalaire.

- Aux mains et aux pieds enfin, l'atrophie cutanée donne aux téguments un aspect lisse "pelure d'oignon" particulièrement net.

2°- Par un syndrome bulleux

Les bulles apparaissent soit spontanément, soit à la suite de micro-traumatismes, aussi bien sur les régions couvertes que dans les zones insolées.

Le signe de Nikolsky fait défaut. Ces bulles flasques s'étalant à la pression, renferment initialement un contenu clair, mais sont très éphémères. Par le jeu d'une rapide surinfection, elles se transforment en des éléments croûteux, recouvrant un tissu de granulation, rouge, sanieux, plus ou moins nécrotique, pouvant aboutir à une ulcération superficielle echtymateuse. Ces bulles éphémères, à évolution ulcérative, s'épithélialisent en une à trois semaines, et font place à une cicatrice souple, dont les dimensions varient de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre. De contours irréguliers, elles sont tantôt hypochromiques, tantôt pigmentées. A leur surface lisse, on remarque la disparition du gaufrage antérieur.

3°- Par des lésions des extrémités des membres

Outre l'aspect "pelure d'oignon" déjà signalé de la face

dorsale des mains et des pieds, on observe des malformations des doigts qui sont "palmés" dans certains cas jusqu'à la racine de la deuxième phalange, sauf pour le pouce qui reste libre.

Les paumes, parfois, présentent une hyperkératose lisse, sans trouble de la sudation. Les doigts et orteils du malade le plus caractéristique (observ. n°1) ont une conformation très nette en "baguettes de tambour".

Les ongles, toutefois, sont dans l'ensemble peu touchés (parfois légèrement hypotrophiques, ou quelques striations transversales ou longitudinales).

4°- L'hyperpigmentation des régions découvertes, traduisant une hypersensibilité cutanée à la lumière, se manifestant encore chez la plupart, par des lésions bulleuses de la lèvre inférieure. En aucun cas on ne retrouve d'érythème pellagroïde.

Le reste de l'examen somatique s'avère normal : le palais, comme d'ailleurs l'ensemble de la cavité buccale, les dents, le cuir chevelu, ne présentent aucune anomalie notable.

Pas de troubles oculaires (notamment pas de cataracte).
Pas de troubles du développement staturo-pondéral.
Le développement mental est absolument correct sans arriération ni retard intellectuel : le quotient intellectuel de nos patients est normal, ou même un peu supérieur à la normale.

Les électro-encéphalogrammes et électro-cardiogrammes pratiqués ont toujours été normaux.

Les radiographies osseuses ne montrent aucun trouble de l'ossification.

Du point de vue HISTO-PATHOLOGIQUE, ce syndrome se caractérise par les altérations suivantes :

I) L'épiderme est le siège d'une atrophie diffuse avec disparition du festonnage papillaire, avec hyperkératose feuilletée discrète, conservation de la granuleuse et une basale rectiligne où l'on peut observer quelques plages de dégénérescence vacuolaire. Contrastant avec cet état atrophique, les orifices pilo-sébacés sont, en dehors d'une constante achromie, sensiblement normaux.

II) La zone de jonction dermo-épidermique

Deux faits y sont prédominants :
- la coloration positive de Mac-Manus Hotchkiss fait défaut, ou du moins, l'imprégnation est elle très faible.
- l'existence à ce niveau de micro-bulles.

III) Le derme superficiel

Le réseau élastique y est complètement absent, et n'est plus représenté que par quelques rares mottes ovalaires et quelques fibrilles autour des gaines pilaires. La ligne de démarcation du derme moyen et du derme superficiel est comme tracée au cordeau. Le derme moyen et profond apparaissent normaux, sauf dans les zones insolées, avec oedème des fibres, dilacération des faisceaux se rapprochant des élastorrexies. Les annexes pilo-sébacées, sudoripares sont normales, sauf au niveau des faces dorsales des mains et des pieds, où les poils sont pratiquement absents, et le nombre des glandes sudoripares réduit.

IV) Les cicatrices post-bulleuses

Nous n'avons jamais pu biopser de bulle, la surinfection étant pratiquement toujours immédiate, suivie d'une ulcération dermique superficielle, formée par un granulome pyogénique. Ces ulcérations suivant leur intensité, laissent subsister une néo-vascularisation de capillaires et de veinules dilatés, d'importance variable, suivant le degré et l'ancienneté de l'ulcération préalable.

V) Les troubles de la mélanogénèse

Ils sont fort différents suivant le territoire envisagé : dans les zones insolées, la basale est normalement pigmentée, mise à part une achromie constante des gaines pilaires. Ils sont localisés au niveau des cicatrices post-bulleuses : la basale est hyperpigmentée ou hypochromique suivant que la cicatrice est hyperpigmentée ou leucodermique. La fuite mélanique est peu marquée ou nulle dans l'épiderme et se fait surtout dans le derme superficiel, sous forme de petits ou de gros grains, libres ou inclus dans les mélanophores.

VI) Les altérations de la vascularisation se rencontrent uniquement au niveau des zones cicatricielles post-lésionnelles. Elles se traduisent par une néo-vascularisation dense séquelle des ulcérations post-bulleuses du derme superficiel (néo-capillaires et veines dilatées).

Les EXPLORATIONS METABOLIQUES

- Les Coproporphyrines se sont avérées normales.
- Les Uroporphyrines varient suivant les cas, et pour un malade déterminant de l'état de traces à 204 gamma/24 h (observation n° 2).
- L'étude de l'amino-acidurie urinaire a révélé des chiffres oscillants dans les limites de la normale.
- Les chromatographies, pratiquées chez trois de nos malades, ne montrent aucune particularité notable.
- Les autres constantes sanguines : urée, cholestérol, protides, lipides, glycémie sont normales.

CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

- Le sexe masculin paraît plus souvent touché : 5 garçons pour 2 filles.
- Le caractère familial est pratiquement constant puisque nous comptons 7 cas, répartis en 4 fratries.
- Notion de consanguinité pour 5 des 7 malades.

On ne révèle chez les antécédents aucune affection cutanée semblable ou voisine, ni aucune dystrophie.

- Le caractère congénital est toujours retrouvé :
C'est dès les premières semaines de la vie que les parents remarquent les anomalies cutanées présentées par leurs enfants.

- L'atteinte élective des membres d'une même fratrie, la fréquence de la consanguinité, l'existence de la maladie dans les deux sexes, évoque l'hypothèse d'une affection causée par un gène récessif pour lequel les malades sont homozygotes.

-:-

COMMENT CLASSER CETTE DERMATOSE ?

-:-

Il importe de discuter à son propos :

I°- Les atrophies congénitales précoces :

Nous nous devons de les envisager toutes.

A - RIEN ne permet de rapprocher nos cas de :

a) La "PROGERIA" de l'enfant type Hutchinson-Gilford, dont le diagnostic est évident. L'individualité clinique étant saisissante avec son processus monstrueux de nanisme et de sénilité apparu dès la naissance, donnant à ces malades l'aspect de "petits vieux" à la peau flétrie et ridée. Tableau déjà épouvantable auquel s'ajoute un hypogénitalisme, une arriération mentale complète, un système pileux entièrement absent, et parfois des déformations articulaires, des amyotrophies. La vie de ces malheureux est écourtée ; ils meurent en "vieillards" artérioscléreux et ostéoporotiques vers l'âge de vingt ans.

b) ni de L'ACROGERIA type Gottron

où dès la naissance les parents remarquent l'aspect ridé sénile, décharné des mains et des pieds, cette atrophie pouvant s'étendre plus ou moins loin sur les membres et le corps mais prédomine toujours aux extrémités. Avec son aspect "pelure d'oignon" et la disparition du tissu sous cutané laissant voir parfaitement, tendons, vaisseaux, ligaments, apophyses épineuses, l'atrophie de l'Acrogéria rappelle ainsi celle de la maladie de Pick-Herxeimer mais n'est jamais comme elle, accompagnée d'infiltration, ni d'érythème, ni d'état poïkilodermique, ni d'amyotrophie.

Au point de vue histologique, cet aspect se traduit surtout par une atrophie intense de l'hypoderme, avec disparition pratiquement complète de la graisse sous cutanée.

B - Nous sommes encore plus loin de :

c) La GERODERMIE GENITO-DYSTROPHIQUE DE RUMMO et FERRANNINI donnant dès la naissance à la peau du malade un aspect flasque, flétri, trop abondante comme un "vêtement trop grand". A ce tableau bien caractéristique s'ajoutent un retard des fonctions génitales et intellectuelles.

Ainsi que de la :

d) DYSPLASIE CONGENITALE ECTODERMIQUE

Dans cette variété d'atrophie cutanée congénitale, l'atrophie précisément passe au deuxième plan devant la dysplasie des phanères (alopécie pratiquement constante, subtotale et diffuse, cils sourcils et poils ne se développent pas), des dents (anodontie, hypodontie), et des annexes de la peau. L'atteinte ou non de glandes sudoripares permettant de distinguer deux formes : le type anhidrotique et le type hidrotique.

Et dans le cadre des atrophies congénitales, de type tardif.

e) DU SYNDROME DE WERNER

En effet :

Dans cette affection hérédo-familiale à caractère récessif, le début des troubles est beaucoup plus tardif, entre 10 et 30 ans. Ces malades de petite taille et d'aspect sénile, présentent sur le plan cutané, une atrophie également primitive mais à laquelle s'associe un état sclérodermique, réalisant une scléro-atrophie caractéristique, prédominant sur les extrémités et le visage où l'alopécie et l'absence de sourcils associés contribuent à donner au faciès du malade un aspect de tête d'oiseau (Bird like").

A ces troubles des phanères (allant jusqu'à l'hypotrichose générale avec hypotrophie unguéale et dentaire), s'associent des hyperkératoses avec callosités, durillons se compliquant souvent d'ulcérations chroniques et rebelles.

A ces signes cutanés, s'ajoutent de plus des signes endocriniens considérables (l'hypofonctionnement endocrinien est général) et tardivement vers l'âge de 30 ans en moyenne s'ajoutera à ce tableau une cataracte de type juvénile à évolution rapide.

C - PAR CONTRE, le syndrome que nous décrivons peut évoquer :

a) la POIKILODERMIE CONGENITALE de ROTHMUND-THOMSON, mais, chez nos patients, l'atrophie cutanée généralisée est primitive, alors que dans le syndrome de Rothmund-Thomson c'est un oedème rosé et brillant des pommettes qui ouvre le tableau clinique, gagnant très rapidement, avec une grande prédilection, le bord externe des oreilles, pour s'étendre secondairement aux fesses, aux membres et accessoirement au tronc. D'autre part nos patients ne présentent pas de poïkilodermie vraie. Nous n'avons jamais trouvé de cataracte (bien que la majorité de nos malades soit issue de mariages consanguins. TAYLOR a en effet remarqué que dans la plupart des cas où la cataracte existe, les malades sont issus de mariages consanguins, la grande majorité des cas sporadiques n'ayant pas de cataracte).

En outre chez nos patients nous n'avons pas noté de troubles du développement staturo-pondéral, de troubles des phanères.

b) ET BEAUCOUP PLUS ENCORE,

LA DYSKERATOSE CONGENITALE TYPE ZINSSER-COLE-ENGAMN

En effet, dans cette affection,
sur le plan cutané, par :
. les troubles pigmentaires,
. l'atrophie cutanée des extrémités (cas d' ENGMAN)
. et même les lésions bulleuses

et sur le plan histologique, par l'atrophie épidermique et parfois la disparition des fibres élastiques du derme superficiel, nos observations peuvent être rapprochées de la dyskératose congénitale.

Mais dans cette affection,

- les cas publiés jusqu'à ce jour concernent toujours des garçons
- et surtout :
  1 - sur le plan clinique
  - le début des lésions dans nos cas est beaucoup plus précoce, nous n'avons pratiquement jamais observé de leucoplasie buccale (un seul de nos malades -observ. n° 2 - présente une muqueuse labiale lisse et marbrée), ni de troubles unguéaux importants, signes cardinaux constants de la dyskératose congénitale.

  2 - sur le plan histologique
  - nos observations s'en distiguent par la constance de la disparition pratiquement complète des fibres élastiques du derme superficiel.

D) Le rapprochement avec le syndrome de Hartnup doit être envisagé, mais l'absence :

- d'éruption pellagriforme à poussées estivales,
- d'ataxie cérébelleuse intermittente,
- de troubles mentaux,

et surtout d'hyperamino-acidurie et d'augmentation de l'excrétion urinaire des composés indoliques permet d'éliminer la possibilité de rapprocher nos cas du groupe des maladies dysmétaboliques protidiques congénitales.

E) Nous retrouvons certes des points communs avec le syndrome de Bloom, du fait de l'apparition de bulles, de l'hyperpigmentation de la face. Nous nous en éloignons par :

- l'absence d'érythème télangiectasique simulant un lupus érythémateux,
- le développement staturo-pondéral normal de nos patients,
- et surtout, par le caractère familial de notre affection.

2°- Les épidermolyses bulleuses congénitales

De nombreux caractères tendraient à insérer nos cas dans le groupe des épidermolyses bulleuses dystrophiques :

- l'apparition de bulles (post-traumatiques comme spontanées) sur l'ensemble des téguments,
- l'aspect des coudes, des genoux, des extrémités,
- et même l'altération généralisée du tissu élastique

l'évoquent de très près.

Mais, à notre connaissance, l'atrophie primitive généralisée dermo-épidermique n'y a jamais été signalée, ni cette apparence pseudo-réticulée particulièrement nette sur les zones latéro cervicales et la face de nos malades, ni d'ailleurs le caractère "gaufré" du reste des téguments. De plus nous n'avons jamais observé de kystes miliaires.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

Les sept observations que nous présentons concernent quatre fratries et constituent une entité nosologique très particulière, s'insérant dans le cadre, déjà très varié, des atrophies cutanées généralisées en hérédité récessive.

C'est une entité, purement cutanée caractérisée :

- par une atrophie primitive généralisée à l'ensemble des téguments,
- des manifestations bulleuses, sans troubles viscéraux, ou squelettiques ou psychiques,
- et sur le plan histologique par l'absence quasi complète du réseau élastique des fibres du derme superficiel.

Certains éléments rapprochent ce syndrome de celui de Rothmund-Thomson (ou plutôt de la poïkilodermie congénitale de Thomson considérée depuis TAYLOR comme la forme mineure, incomplète - (par l'absence de cataracte) du syndrome de Rothmund-Thomson) - ainsi que de la dyskératose congénitale type Zinsser-Cole-Engman, alors que d'autres caractères évoquent de très près les épidermolyses bulleuses congénitales.

Nous proposons une dénomination analytique de ce syndrome apparemment nouveau :

"ATROPHIE EPIDERMO-DERMIQUE GENERALISEE AVEC EPIDERMOLYSE BULLEUSE".

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : B. DUPERRAT

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

Syndrome de Rothmund-Thomson

1 - BAZEX A. et DUPRE A. - Place de l'"aérogénie" dans le cadre des atrophies cutanées congénitales.
Ann. Derm. Syph., nov.déc. 1955, 82, n°6, 604-625.

2 - BLINSTRUB R.S., LEHAN R. et STERNBERG T.H. - Poïkilodermie congénitale. Arch. of Derm., mai 1964, 89, n°5, 659-664 (Bibliogr.).

3 - CUNNINGHAN A.A. - Poïkilodermie congénitale (maladie de Thomson). Proc. Roy. Soc. Méd. av.1963, 56, n°4, 295-297.

4 - CUNNINGHAN A.A. - Poïkilodermie congénitale. Maladie de Thomson. Proc. Roy. Soc. Med. 9 sept. 1964, 57, n°9, 841.

5 - DUGOIS P., CHATARD H. et GAGNAIRE J. - Syndrome de Rothmund monosymptomatique, à son stade initial, chez une enfant floride de 21 mois.
Bull. Soc. Franç. Derm., janv.mars 1963, 70, n°1, 78-79.

6 - GARCIA E.L., de MIGUEL J.M. et GUEDES J.R. - Maladie de Rothmund (cataracte précoce avec dégénérescence cutanée). Rev. clin. espan., 31 août 1961, 82, n°4, 253-257, 9 fig. (Bibliogr.).

7 - GRACIANSKY P. (de), TAIEB M. et CORCOS V. - Poïkilodermie congénitale. Bull. Soc. Franç. Derm., nov.déc. 1962, 69, n°5, 861-865.

8 - GRUPPER C. et ZELLER M. - Poïkilodermie cervico-faciale. Maladie de Thomson ou atrophodermie ? Cas pour diagnostic.
Bull. Soc. Franç. Derm. janv.mars 1958, 68, n°1, 60-62.

9 - HEIDENSLEBEN E. - Poïkilodermie congénitale s'accompagnant d'une mégalocornée dans un oeil.
Acta Ophth., 1960, 38, n°3, 280-284 (Bibliogr.).

10 - JAICKLI W. - Un cas de poïkilodermie infantile avec alopécie, microdontie, cataracte précoce.
Mschr. Kindel, 24 mars 1939, 78, n°1-2, 73-81.

11 - LANGLET J. - Contribution à l'étude du syndrome de Rothmund.
Thèse Lyon, 1957-1958, n°157.

12 - LOUW A. - La maladie de Rothmund-Werner (sclérodermie et cataracte endocrinienne-S-d'hypoparathyroïdie).
Acta Med. Scand. 16 juin 1945, 121, n°4, 333-346, 6 fig. (Bibliogr.).

13 - MERZ E.H. et TAUSK K. - Dysplasie méso-ectodermique et ses variantes. Avec remarque particulière sur le syndrome de Rothmund-Werner.
Am. J. Ophth., mars 1963, 55, n°3, 488-504, 10 fig. (Bibliogr.).

14 - LOPEZ GARCIA (E.), de MIGUEL (J.), RAMIREZ GUEDES - Rothmund Disease - Rev. Clin. Esp., 31 août 1961, 82, 253-57.

15 - PAUFIQUE L., ROUGIER J. et COLOMB D. - Un cas de syndrome de Rothmund. Bull. Soc. Opht., France, mars 1958, n°3, 238-241.

16 - ROOK A., DAVIS R. et STEVANOVIC D. - Poïkilodermie congénitale. Syndrome de Rothmund-Thomson.
Acta Derma, 1959, 39, 392.

17 - ROSCHLAU G. - Syndrome de Rothmund combiné avec une ostéogénèse imparfaite tardive et un sarcome du fémur.
Zschr. Kinderh., 1962, 86, n°3, 289-298 (Bibliogr.).

18 - SEXTON G.B. - Le syndrome de Thomson (poïkilodermie congénitale). Canadian Med. Ass. J. juin 1954, 70, n°6, 662-665.

19 - SCHIRREN C.G. et NASEMANN T. - Poïkilodermie congénitale de Rothmund-Thomson.
Hautarzt., déc. 1962, 13, n°12, 536-541, 7 fig. (Bibliogr.).

20 - SCHIRREN C.G., PASCHER G. et NASEMANN T. - Y a-t-il dans la poïkilodermie congénitale de Rothmund-Thomson une aminoacidurie correspondant au syndrome de Hartnup ?
Hautarzt, fév. 1964, 15, n°2, 91-93 (Bibliogr.).

21 - TANNHAUSER S.J. - Syndrome de Werner (progérie de l'adulte) et syndrome de Rothmund.
Ann. int. Med., 1945, 559-626.

22 - TAYLOR W.B. - Syndrome de Rothmund-Thomson -
Arch. Derm., fév. 1957, 75, n°2, 236-244 (Bibliogr.).

23 - WHITTLE C.H. - Poïkilodermie congénitale.
Proc. Roy. Soc. Med., av. 1953, 46, n°4, 285-286.

24 - WODNIANSKY P. - Les formes de la poïkilodermie congénitale.
Arch. Klin. experiment. Derm., 1957, 205, n°4, 331-342, 8 fig. (Bibliogr.).

25 - WORINGER F. et WALTER P. - Poïkilodermie congénitale de Thomson.
Bull. Soc. Franç. Derm., av.-mai 1962, 69, n°2, 366.

26 - DEGOS et TCHAO J.S. - Syndrome de Rothmund.
Bull. Soc. Franç. dermato et syph. 1949, 56, 266-268.

27 - DEGOS R., EBRARD (G.) - Poïkilodermie congénitale avec dystrophies multiples.
Bull. Derm. Syphiligraphie, juillet-octobre 1956, 63, n°4, 316-18.

28 - S. THOMSON - Poïkilodermie congénitale.
The British Journal of Dermato and Syph. 48, mai 1936,p.221.

29 - ROTHMUND A. - Uber Cataracten in verbindung mit einer ungenthümlichen hautdegeneration.
Arch. für opht., 14, 158, 1868.

30 - THOMSON M.S. - A hitherto undescribed familial disease.
Brit. J. Dermat. 35, 455, 1923.

31 - WERNER (C.W.O.) - Uber Katarac in Verbindung mit Sclerodermie.
Inang. Dissert. Kiel 1904.

32 - TOURAINE (A) - Syndrome de Werner et Rothmund - Encyclopédie Médico-chirurgicale - Dermatologie 3,12, 097.

33 - PETGES et Le COULANT (P.) - Atrophies congénitales, in Nouvelle Pratique Dermatologique - Masson Ed. 1936, p.205-216.

34 - BLOCH - STAUFFER H. - Skin diseases of endocrin origin (dyshormonal dematitis) poïkiloderma like changes in connection with - under development of the sexual glands and dystrophia adiposo genitalis.
Arch. Dermat. and syph. 19, 22, 1929.

35 - TERRIEN F., PRELAT - Telangiectasies généralisées et cataracte congénitale.
Bull. Soc. Ped. de Paris II. 370-371, 1909.

36 - SEEFELDER R. - Manifestations familiales de la cataracte et de la poïkilodermie.
A.O. 174-708, 1937.

37 - COLE, GIFFEN, SIMMONS, STROUD - Congenital cataracte in sistera with congenital ectodermal dysplasia.
5 A.M.A. 159, 723, 1945.

38 - MAEDER G. - Le syndrome de Rothmund et le syndrome de Werner.
A.O., 182, 802-859, 1945.

39 - THIERS (H.), PAUFIQUE (L.), COLOMB (D.), FAYOLLE (J.) ROUGIER (HJ.) - Syndrome de Rothmund avec lésions osseuses non décrites - essais de traitement des lésions cutanées par le sitostérol.
Soc. Fr. de Dermat. Paris déc. 1957.

40 - GONZALEZ, OCHOA (A.) - Dos Casos de syndrome de Rothmund.
Gaceta medica de Mexico - 85, 721-736, 197, 1955.

41 - BARROT - La sclérodermie associée à la cataracte (affection familiale). Thèse Paris 1950.

42 - MANOU (H.) - Sclérodermie et cataracte (syndrome de Rothmund). Thèse Paris 1931.

43 - DREYFUS (G.), MANOU (H.), ATTAL (C.) - Sclérodermie avec syndrome de Rothmund et Thibierge Weissenbach associées Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. de Paris, 64, 425, 1948.

44 - DUPERRAT (B) - Sclérodermie - Presse Médicale 61- 387-388, 1953.

- Dyskératose congénitale

45 - BAZEX A. et DUPRE A - "Dyskératose congénitale (type Zinsser Cole, Engman) associée à une myélopathie constitutionnelle (purpura thrombopénique et neutropénie). Ann. Derm. et Syph. 84, 1957, 497-513.

46 - COLE H.N., RAUSCHKOLB J.E., and TOOMEY J. - "Dyskeratosis Congenita with pigmentation dystrophia unguis and leukokeratosis oris". Arch. Derm. and Syph. 21 : 71-93, 1930.

47 - COSTELLO M.J. et BUNCKE C.M. - "Dyskératose congénitale". Arch. of Derm. and Syph. 73, 1956.

48 - ENGMAN - "Unique case of reticular pigmentation of skin with atrophy". Arch. Derm. and Syph. 13.685, 1926.

49 - GARB J. - "Dyskeratosis congenita with pigmentation dystrophia unguium and leukoplakia oris". Arch. of Derm. 77, 1958, 704-712.

50 - KOSZEWSKI B.J. et HUBBARD J.F. - "Congenital Anemia in hereditary ectodermae dysplasia". Arch. of Derm. 74, 1956, 159-166.

51 - MILGROM M.D. and al. - "Dyskeratosis congenita". Arch. of Dermatology (Chicago) 89, 345, 1964.

52 - TEXIER L. et MALEVILLE J. - "La symptomatologie de l'anémie perniciosiforme de Fanconi , rapports avec la dyskératose congénitale de Zinsser, Cole, Engman. Ann. Derm. et Syph. Paris 90, 1963, 553-568.

53 - ZINSSER - "Atrophia cutis reticularis cum pigmentatione, dystrophia unguium et leucoplakia oris. (Poïkilodermia atrophicans vascularis Jacobi), Ikonogr. Derm. (Kioto) 219-223, 1906.

54 - JANSEN L. - "Pigmentatio parvo reticularis cum leukoplakia et distrophia unguium".Dermatologica 1951,103, n°3, 167.

- Maladie de Hartnup

55 - ASATOOR A.M., CRASKE J., LONDON D.R. et MILNE M.D.
Production d'indole dans la maladie de Hartnup.
Lancet, 19 janvier 1963, n°7273, 126-128 (Bibliogr.)

56 - BARON D.N., DENT C.E. et coll. - Erythémie pellagroïde, héréditaire avec ataxie cérébelleuse transitoire, aminoacidurie constante et autres caractères biochimiques.
Lancet, 1956, 2, 421-428.

57 - BORRIE P.F. - Maladie de Hartnup, 1 cas -
Proc. Roy. Soc. Med. mars 1962, 55, n°3, 231-232.

58 - COLLISS J.E., LEVI A.J. et MILNE M.D. - Taille et nutrition dans la cystinurie et la maladie de Hartnup.
Brit. Med. J., 2 mars 1963, n°5330, 590-592 (Bibliogr.)

59 - DEMEULEMEESTER F. - Les formes cliniques de la maladie de Hartnup. Arch. franç. Péd., févr. 1964, 21, n°2, 270.

60 - De LAEY P., HOOFT C., TIMMERMANS J. et SNOECK J. -
Aspects biochimiques de la maladie de Hartnup. 1ère partie. Résultats de la surcharge intra-veineuse et orale au tryptophane dans un cas de maladie de Hartnup.
Ann. Paed., 1964, 202, n°3, 145-160.

61 - De LAEY P., HOOFT C., TIMMERMANS J. et SNOECK J. - Aspects biochimiques de la maladie de Hartnup. III. -
Ann. Paed., 1964, 202, n°5 - 321-331 (Bibliogr.)

62 - HALVORSEN K. et HALVORSEN S. - Maladie de Hartnup.
Pediatrics, janvier 1963, 31, n°1, 29-38, 7 fig.(Bibliogr.).

63 - HALVORSEN K. et HALVORSEN S. - Maladie de Hartnup.
Acta paed., 1963, suppl. 140, 119-120.

64 - HICKISH G.W. - Pellagra in a English child.
Arch. Dis. Child. 30 , 195, 1955.

65 - HERSOV L.A. - A case of childhood pellagra with psychosis.
J. Ment. Sci. 101 : 878, 1955.

66 - KIMMIG J. - Troubles du métabolisme dans les dermatoses à la lumière polymorphe et nouveaux résultats en rapport avec le syndrome d'Hartnup.
Arch. exper. Derm. 1964, 219, 753-761, (Bibliogr.).

67 - SRIKANTIA S.G., VENKATACHALAM P.S. et REDDY V. -
Les caractères cliniques et biochimiques d'un cas de maladie de Hartnup.
Brit. Med. J. 1er fév. 1964, n°5378, 282-285, 8 fig.

68 - FEISCHMAJER R. et HYMAN A.B. - Signification clinique des troubles du métabolisme du tryptophane.
Arch. of Derm. oct. 1961, 84, n°4, 563-573 (Bibliog.).

69 - HERSOV L.A. et RODNIGHT T. - Maladie de Hartnup en pratique psychotique. Caractères cliniques et biochimiques de 3 cas. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.fév. 1960, 23,p.40.

70 - JONXIX J.H. - Oligophrénie phénylpyruvique dans la maladie de Hartnup.
Med. Tidjsch. Geneesk 101, 569, 1957.

71 - MARTIN E., MILHAUD G. et COURVOISIER B. - Les troubles du métabolisme des acides aminés aromatiques.
Sem. Hôp. Paris, 25 déc. 1950, 26, n°95, 4893-4905, 7 fig. (Bibliogr.).

72 - MILNE M.D., CRAWFORD, MAGIRACO C.B. et LOUGHBRIDGE L.
Les anomalies métaboïliques de la maladie de Hartnup.
Biochem. J. 1959, 72, n°30.

73 - PLATER E.D., CERVIO M.D. et DOBON J.F. - Troubles héréditaires du métabolisme de la phénylalanine, de la tyrosine et du tryptophane. Semaine Méd. 13 nov. 1961, 68, n°40, 1679-1686 (Bibliogr.).

74 - ROYER P. - Troubles héréditaires du métabolisme des acides aminés aromatique en pédiatrie.
Ann. Péd. (supplt. Sem. Hôp. Paris), 24 mai 1958, n°24/5 274-281 (Bibliogr.).

75 - WEYERS H. et BICKEL H. - Photodermatose avec amino-acidurie, indolacéturie et manifestations cérébrales (syndrome de Hartnup). Klim. Wschr., 1er oct. 1958, 36, n°19, 893-897 (Bibliogr.).

76 - J.C. JOB et J.F. BURI - Maladies du S.N.C. liées à un trouble congénital du métabolisme des protides.
Arch. Fr. de Pédiatrie, Tome XX, n°1, janv. 1963,p.47-84.

77 - SHAW K.N.F., REDLICH D., WRIGHT S.W. et JEPSON J.B. - Dependance urinary indole excretion in Hartnup disease upon gut flora.
Fed. Proc. 19, 194, 1960.

- Syndrome de Bloom

78 - BLOOM D. - Erythème télangiectasique congénital simulant un lupus érythémateux chez des nains.
Am. J. Dis. Child., déc. 1954, 88, n°6, 754-758, 5 fig. (Bibliogr.).

79 - BLOOM E. - Erythème télangiectasique congénital dans le nanisme de Lévi-Lorain.
AMA. Arch. Dermat. suppl. 1954, 69, 526.

80 - BRUNSTING L.A. - Télangiectasie congénitale de la face; érythrodermie ichyosiforme ? Léger nanisme hypophysaire (ty-

pe Lévi-Lorain).
AMA. Arch. Dermat. 1957, 75, 771.

81 - HILLMAN D.A., CRAWFORD J.D. et TALBOT N.B. - Observations sur l'étiologie du nanisme dans l'érythème télangiectasique congénital.
Pediatrics, août 1957, 20, n°2, 268-271, 2 fig. (Bibliogr.).

82 - KATZENELLENBOGEN I. et LARON Z. - Contribution à l'étude du syndrome de Bloom (érythème télangiectasique congénital et nanisme).
Arch. of Derm., oct. 1960, 82, n°4, 609-616, 8 fig. (Bibliogr.).

83 - KORTING G.W. et ADAM W. - Forme rare de poïkilodermie. Lésions du type du lupus érythémateux chez des nains.
Arch. klin. exp. Dermat., 1958, 207, 508.

84 - SZALAY G.C. - Nanisme avec manifestations cutanées (syndrome de Bloom). J. of Ped. mai 1963, 62, n°5, 686-695, 6 fig. (Bibliogr.).

85 - TORRE D.P. - Nanisme essentiel. Lupus érythémateux discoïde.
AMA Arch. Dermat. 1954, 69, 511.

86 - VILANOVA X. - Sindrome de Rothmund Thomson y sindrome de Bloom Rothmund's syndrome.
Actas Dermo-Sifiliograficas - tomo LIII, 1962.

- Epidermolyses bulleuses congénitales

87 - DUPERRAT B. - "Les épidermolyses bulleuses congénitales".
Gaz. Med. de France 1953, 60, p.1077-1081.

88 - DEGOS R. - "Les épidermolyses bulleuses congénitales".
Dermatologie. Flammarion Edit. Paris 1958.

89 - TEMINE P. et Coll. - "Affections bulleuses congénitales".
E.M.C. Dermatologie.

90 - M.M.P. KISSEL, J. BEUREY, J. BARBIER et R. DORNIER
"Une nouvelle géno-neuro-ectodermose : l'épidermolyse bulleuse congénitale".
Société Franç. de Neurologie.
Séance du 8 nov. 1951 in Revue Neurologique t.85, n°4, 2e semestre 1951, p.282-287.

91 - R. et M. ROLLIER - "Atrophie dermo-épidermique avec épidermolyse bulleuse".
XIIe Congrès de Dermatologie de langue française, juin 1965.

-:-